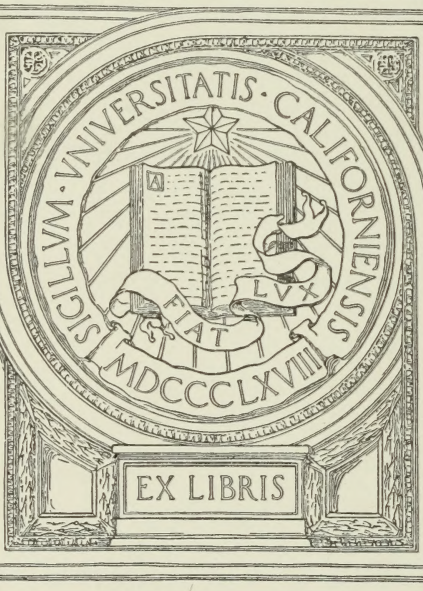
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
SAN FRANCISCO MEDICAL CENTER
LIBRARY



Gift of
the Estate of Herbert C.
Moffitt, M.D.

Digitized by the Internet Archive
in 2012

http://archive.org/details/sangorganeshmato00beza

ÉMILE SERGENT
L. RIBADEAU-DUMAS -- L. BABONNEIX --

TRAITÉ DE

PATHOLOGIE MÉDICALE & DE THÉRAPEUTIQUE APPLIQUÉE

SANG

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

RATE -- OS

Pr BEZANÇON -- LE SOURD
PAGNIEZ -- AGASSE-LAFONT
HAZARD -- SAINTON -- APERT

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS
-- -- 27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27 -- --
PARIS 1922

TOME X

TRAITÉ
DE
PATHOLOGIE MÉDICALE
ET DE
THÉRAPEUTIQUE APPLIQUÉE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

ÉMILE SERGENT
Professeur de Clinique médicale propédeutique.
Médecin de la Charité
Membre de l'Académie de Médecine.

L. RIBADEAU-DUMAS
Médecin de la Maternité.

L. BABONNEIX
Médecin de la Charité.

X

SANG, ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES
RATE, OS

ERRATUM

Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée
SERGENT, RIBADEAU-DUMAS et BABONNEIX

TOME X. — **SANG**, p. 99, ligne 13

au lieu de $\sqrt{\frac{C}{5}}$ lire : $\frac{\sqrt{C}}{5}$

ERRATUM

Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée
SERGENT, RIBADEAU-DUMAS et BABONNEIX

TOME X. — **SANG**, p. 97

3e ligne, au lieu de *Chlorure mercurique* **1** gr. **71**
lire : — — **2** gr. **71**

TRAITÉ

DE

PATHOLOGIE MÉDICALE

ET DE

THÉRAPEUTIQUE APPLIQUÉE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

ÉMILE SERGENT
Professeur de Clinique médicale propédeutique.
Médecin de la Charité
Membre de l'Académie de Médecine.

L. RIBADEAU-DUMAS
Médecin de la Maternité.

L. BABONNEIX
Médecin de la Charité.

X

SANG, ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES RATE, OS

PAR

Pr BEZANÇON LE SOURD, AGASSE-LAFONT, PAGNIEZ, HAZARD, SAINTON, APERT.

---

67 Figures et 4 planches en couleurs

RC 633
S225
1922

A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27
PARIS, 1922

126415

Copyright by A. Maloine et Fils, 1922.

Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction
reserves pour tous pays, y compris la Suède et la Norvège.

INTRODUCTION

A L'ÉTUDE DES MALADIES DU SANG

Par MM.

F. BEZANÇON, et L. LESOURD,

Professeur à la Faculté de médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital St-Joseph.

L'hématologie, qui est parmi les sciences biologiques une des dernières venues, a pris en médecine, depuis la seconde partie du XIXe siècle, une place prépondérante.

Considérée tout d'abord comme une des branches de l'histologie normale ou pathologique, elle a vu peu à peu son domaine s'étendre, au fur et à mesure que la médecine elle-même s'orientait dans les voies nouvelles de la physiologie pathologique et de l'humorisme.

L'hématologie n'a pas seulement, comme beaucoup trop de médecins sont portés à le croire, un intérêt purement spéculatif, mais bien une très grande importance pratique ; elle doit donc entrer de plus en plus dans le domaine de la médecine courante, et bien rares aujourd'hui sont les cas difficiles où l'on ne demande pas à l'hématologie d'apporter sa contribution à la solution du problème.

L'hématologie devait donc tenir une grande place dans ce traité pratique. Deux des plus fervents adeptes de cette science, qui par leurs travaux personnels n'ont pas peu contribué à son développement, MM. Ph. Pagniez et Agasse-Lafont, ont été chargés de présenter au lecteur l'état actuel de nos connaissances, à un double point de vue théorique et pratique.

Comme introduction à leurs travaux et pour en faciliter la lecture, il nous a semblé utile d'exposer, non plus comme ils l'ont fait par le détail et en des chapitres isolés, la morphologie du sang, les anémies, les leu-

cémies, l'hémophilie, les purpuras, etc., mais de présenter un tableau d'ensemble des notions essentielles que nous possédons aujourd'hui sur l'origine et le rôle du sang dans l'économie, à l'état normal et à l'état pathologique, et de montrer au lecteur les déductions pratiques qu'il en peut tirer, pour le diagnostic, le pronostic et le traitement d'un grand nombre de maladies.

***

Le sang constitue chez l'homme la partie circulante du *milieu intérieur*. Sa masse, considérable, puisqu'elle représente environ la quinzième partie du corps humain a encore son champ d'action singulièrement agrandi par le mouvement incessant qui l'anime (elle passe et repasse plus de 2 fois par minute dans les cavités cardiaques).

Le sang distribue aux éléments anatomiques l'oxygène recueilli au niveau des poumons et les matériaux nutritifs provenant de la digestion, se porte des capillaires viscéraux aux capillaires périphériques, régularise la température des différentes parties du corps, reçoit les sécrétions internes des glandes et des tissus, transporte d'un organe à l'autre les hormones qui règlent à distance les synergies glandulaires, ramène enfin au niveau des organes chargés de les éliminer les déchets de la vie cellulaire.

Cette masse sanguine est constituée par des éléments figurés en suspension dans un liquide presque incolore, le *plasma ;* de ces éléments, les uns sont des organites hémoglobinifères, les *globules rouges* ou *hématies*, les autres dépourvus d'hémoglobine sont les *globules blancs* ou *leucocytes* et les *plaquettes sanguines*.

Les globules rouges ne présentent aucun noyau. Ils se composent pour un 1/10 d'une charpente protéique riche en sels de potasse, le *stroma*, et pour 9/10 d'un pigment, l'*hémoglobine*, spécialement adapté à la fonction des échanges respiratoires : au contact de l'oxygène cette hémoglobine s'oxyde et prend une couleur rouge vif ; au contact des tissus auxquels elle cède son oxygène, l'oxyhémoglobine se réduit et redevient bleu noirâtre. La valeur des hématies comme fixateurs et convoyeurs d'oxygène dépend essentiellement de leur teneur en hémoglobine ; l'on peut cliniquement apprécier cette valeur au moyen de deux méthodes : la numération des hématies et l'évaluation par la méthode colorimétrique de la quantité d'hémoglobine contenue dans un même volume de sang (Hayem).

A l'état normal, la constance de la tension osmotique du sang assure

la conservation des globules rouges ; mais si on les introduit dans un liquide de concentration inférieure à celle du plasma sanguin, les hématies laissent échapper leur hémoglobine, elles s'*hémolysent*. On peut, en se servant de solutions de concentration progressivement décroissante, rechercher à quel moment apparaît l'hémolyse, mesurer les variations de la *résistance globulaire* et apprécier ainsi l'hyperrésistance ou la fragilité des hématies.

Les globules blancs se divisent en deux classes profondément dissemblables selon qu'il existe ou non des granulations dans leur protoplasma.

Les *polynucléaires*, qui représentent les 2/3 des leucocytes du sang normal, sont des cellules dont le protoplasma est chargé de granulations et le noyau contourné, multilobé. Selon les affinités colorantes de leurs granulations (Ehrlich), on distingue des polynucléaires *neutrophiles*, *éosinophiles* ou *basophiles ;* ces cellules sont celles qui saisissent et détruisent le mieux les micro-organismes, d'où le nom de *microphages* que leur a donné Metchnikoff. Tous les leucocytes granuleux dérivent du tissu myéloïde, de la moelle rouge des os, ce sont des *myélocytes* (Dominici).

Les *leucocytes* non granuleux forment deux groupes un peu différents : les uns sont petits, avec un noyau sphérique qu'entoure une mince couche de protoplasma, ce sont les *lymphocytes ;* les autres plus volumineux ont un protoplasma plus abondant et un noyau parfois irrégulier, ce sont les *grands mononucléaires*. Ils sont capables de phagocyter, de digérer des corps étrangers volumineux et résistants : débris cellulaires, hématies, parasites ; ce sont les *macrophages* (Metchnikoff). Les lymphocytes et les mononucléaires non granuleux dérivent du tissu *lymphoïde*, des ganglions lymphatiques, de la rate et des follicules de l'intestin.

Tous les leucocytes, les polynucléaires surtout, sont particulièrement riches en diastases diverses, que l'on retrouve après la coagulation du sang dans le sérum, si bien que l'on a pu dire que le sérum était un « soluté » de globules blancs (Bezançon et Labbé). De plus ces leucocytes véhiculent le fer, le glycogène et les nucléines que l'on trouve dans le sang.

Les *plaquettes sanguines* enfin sont des organites absolument indépendants des autres éléments du sang et ayant une physiologie propre : elles jouent un rôle considérable dans la coagulation du sang (Le Sourd et Pagniez, Bordet et Delangle) et sont incontestablement les agents actifs et indispensables de la rétraction du caillot fibrineux (Hayem, Le Sourd et Pagniez).

Le *plasma* du sang que l'on peut séparer des éléments cellulaires, par

centrifugation, avant toute coagulation, est un liquide jaune ambré, visqueux. Il renferme, outre une petite quantité de *cristalloïdes* (8 p. 1.000 dont 5 p. 1.000 de chlorure de sodium), presque uniquement des substances *colloïdes* dont la quantité totale reste à peu près invariable ; les plus importantes sont le fibrinogène, le sérum albumine et le sérum globuline. Abandonné à lui-même, le plasma coagule facilement comme le sang complet, et par un mécanisme semblable : le fibrinogène sous l'action du fibrinferment se transforme en fibrine et forme un caillot, mais ce caillot *ne se rétracte pas* si le plasma a été complètement débarrassé de ses plaquettes ; dans le cas contraire, il laisse exsuder un liquide, le sérum, dans lequel se retrouvent tous les matériaux du plasma, moins le fibrinogène. Lorsque le sang complet coagule, la fibrine du caillot emprisonne dans ses mailles hématies, leucocytes et plaquettes ; le caillot se rétracte et laisse exsuder un sérum dont la composition chimique est identique à celle du sérum du plasma, mais qui renferme en outre des produits solubles que les leucocytes laissent diffuser pendant la coagulation.

La constitution du sang aussi bien histologique que physique et chimique, présente un caractère de *fixité* tout à fait remarquable : le nombre des globules rouges, celui des globules blancs, celui des plaquettes même ont chez l'individu sain des proportions toujours semblables que modifient à peine les diverses conditions physiologiques.

Le nombre des globules rouges est de 5 millions environ par millimètre cube, avec une légère différence en moins pour le sexe féminin ; les globules blancs sont en moyenne 7.500 par millimètre cube, les plaquettes 250 à 300.000 (Hayem).

La proportion même de chacune des variétés de globules blancs n'oscille chez le même sujet que dans d'étroites limites, réalisant un véritable état d'*équilibre leucocytaire* (Leredde et Lœper) : chez l'homme adulte, à l'état sain, on trouve pour 100 leucocytes : 66 polynucléaires neutrophiles, 32 à 33 mononucléaires, 1 à 2 éosinophiles.

L'*équilibre physico-chimique* du plasma est tout aussi parfait : les recherches cryoscopiques ont montré que le nombre des molécules dissoutes dans le plasma sanguin reste à peu près invariable ; les éléments chimiques, ceux du moins que l'analyse permet actuellement de doser, se retrouvent toujours en quantités constantes : le chlorure de sodium oscille entre 5 et 6 p. 1.000 ; la proportion de glucose à l'état normal est de 0,95 p. 1.000 (Lépine) ; celle de la cholestérine de 1,50 à 2 p. 1.000 (A. Grigaut), etc. Les matières extractives elles-mêmes ne varient que dans des limites assez étroites : l'urée oscille entre 0,20 et 0,50 p. 1.000 (Widal, A. Weill et Laudat), l'acide urique entre 0,04

et 0,05 p. 1.000 (Chauffard, Brodin et Grigaut). Enfin, à l'état normal, le sang a toujours une réaction nettement *alcaline* qu'il doit aux carbonates et phosphates alcalins qu'il renferme.

Dans les conditions physiologiques, l'équilibre des différents éléments se rétablit aussitôt lorsqu'une cause accidentelle l'a momentanément troublé.

Le jeûne, la sudation, la diurèse, la vaso-constriction causée par le froid ne produisent en concentrant le sang que des augmentations légères et passagères du nombre des globules rouges. De même la vaso-dilatation causée par la chaleur, l'absorption de boissons abondantes, par un mécanisme inverse, n'abaissent le nombre des globules rouges que pour un temps.

La digestion augmente pendant quelques heures le nombre des globules blancs *(leucocytose digestive)*, mais la perturbation est passagère et le nombre des leucocytes revient rapidement à la normale.

La tendance au rétablissement de l'équilibre des diverses parties du sang est telle que des perturbations brutales comme une saignée ou l'injection massive dans les veines de solutions hyper ou hypotoniques n'aboutissent qu'à des modifications transitoires de la composition du sang.

La constance de l'équilibre de la composition du sang paraît plus remarquable encore si l'on songe aux apports et aux éliminations qui viennent à chaque instant troubler cette harmonie.

Tandis que tous les tissus de l'organisme renferment à côté de leurs éléments en pleine activité fonctionnelle des cellules embryonnaires et de nombreuses formes intermédiaires entre les cellules jeunes et les cellules adultes, le sang ne renferme que des formes cellulaires adultes en activité (Bezançon et Labbé).

Les formes originelles de ces éléments figurés (hématies nucléées, myélocytes granuleux) n'existent pas dans le sang et restent cantonnées dans les organes hématopoïétiques, qui ne les laissent passer dans la circulation que lorsqu'elles sont arrivées à maturité et parfaitement aptes à remplir leur fonction.

De même les hématies et les leucocytes vieillis, usés, déchets de la vie cellulaire devenus inutiles, sont éliminés du sang circulant ; ils vont s'accumuler dans la rate ou dans le foie où ils sont détruits et digérés par les macrophages. Les formes jeunes comme les formes vieillies ne serviraient en effet qu'à surcharger inutilement la masse sanguine sans aucun profit au point de vue fonctionnel.

Cette masse sanguine doit donc se renouveler constamment ; elle le fait grâce aux apports de la lymphe et des organes hématopoïétiques.

Les vaisseaux lymphatiques, collectés par le canal thoracique et la grande veine lymphatique, déversent journellement dans la circulation veineuse une quantité de *lymphe* considérable, lymphe dont la composition est bien différente de celle du sang.

Le plasma lymphatique, en effet, issu par diffusion des capillaires sanguins, renferme moins de substances protéiques que le plasma sanguin et plus au contraire de produits d'excrétion ; les seuls éléments figurés qu'il apporte au sang sont ceux que lui cèdent au passage les ganglions lymphatiques et les follicules clos de l'intestin, lymphocytes et mononucléaires non granuleux ; enfin il contient d'innombrables globules gras, absorbés pendant la digestion et que les vaisseaux lymphatiques de l'intestin, les *chylifères*, déversent dans le canal thoracique.

Aux éléments lymphoïdes, que la lymphe a introduits dans le sang viennent s'ajouter des éléments de même nature que les veines spléniques lui apportent de la rate, puis les éléments myéloïdes (hématies, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) déversés dans la circulation générale par les sinus veineux de la moelle des os, de telle sorte que la masse sanguine reçoit à chaque instant exactement le nombre de cellules nécessaire pour remplacer celles qui se détruisent.

Mais tandis que les éléments cellulaires, globules rouges et globules blancs, semblent s'user et se rénover relativement peu, si on en juge par l'activité si nettement ralentie des organes hématopoïétiques chez l'adulte, la masse plasmatique au contraire se modifie et se renouvelle sans cesse par l'afflux des matériaux divers, de l'eau, des sels que l'absorption digestive déverse dans le sang, par de continuels échanges avec les tissus, par le jeu régulier enfin des divers émonctoires, rein, intestin, peau et surface pulmonaire, éliminant l'eau et les produits d'excrétion.

Et cependant la proportion relative des éléments qui la composent reste la même à l'état physiologique.

Cette fixité tient à l'existence d'un véritable *mécanisme régulateur* de la composition du plasma, mécanisme complexe, mais qui est avant tout fonction de l'activité des échanges intervenant sans cesse entre le sang et le plasma interstitiel et par son intermédiaire entre le sang et les éléments cellulaires mêmes des tissus (Achard).

Ce plasma interstitiel s'interpose entre les éléments anatomiques qu'il baigne et le plasma enclos dans les vaisseaux sanguins : il reçoit temporairement du sang l'excès d'eau et de substances dissoutes que les émonctoires naturels ne peuvent immédiatement éliminer et en surcharge au besoin les tissus. Si au contraire l'absorption ne fournit

pas au sang assez d'eau et de molécules, le plasma interstitiel lui cède les éléments nécessaires au prompt rétablissement de son équilibre physico-chimique et les emprunte, s'il le faut, aux tissus eux-mêmes.

L'intervention du *chlorure de sodium*, répandu dans tout l'organisme, facilite singulièrement ces échanges. Grâce à sa diffusibilité, à sa solubilité, à la petitesse et au nombre de ses molécules, il se déplace avec une extrême facilité pour se porter partout où se produit soit une rupture de l'équilibre chimique, soit une altération de la concentration moléculaire, entraînant avec lui une quantité correspondante d'eau, et assure ainsi tout à la fois l'équilibre de composition chimique et l'équilibre d'hydratation du sang et des tissus (Widal).

En dehors de ces propriétés fondamentales, spéciales au tissu sanguin lui-même, le sang possède encore de nombreuses propriétés d'emprunt qu'il doit aux produits déversés dans sa masse soit d'une façon constante, physiologique, soit d'une façon passagère, pathologique.

Le sang transporte en effet nécessairement tous les produits intermédiaires des échanges nutritifs, dont l'élaboration commencée dans un organe ne s'achève que dans un autre ; tous les produits des glandes à sécrétions internes, l'adrénaline par exemple, et bien d'autres sans doute dont l'action apparaît chaque jour plus clairement mais que dans l'état actuel de nos connaissances nous ne pouvons déceler à leur passage dans le sang.

D'autres propriétés fort importantes, d'origine leucocytaire, deviennent surtout apparentes dans le sérum, après la coagulation du sang.

Certains sérums sanguins possèdent, naturellement à un degré plus ou moins marqué, la propriété de détruire les microbes *(pouvoir bactéricide)* et même les cellules appartenant à un organisme étranger, de dissoudre en particulier les globules rouges *(pouvoir cytolytique* ou *hémolytique)* après les avoir réunis en amas, les avoir *agglutinés*. Il existe même des sérums humains qui normalement agglutinent et hémolysent les globules rouges d'autres hommes ; la recherche de ces *isoagglutinines* et de ces *isohémolysines* naturelles a une grande importance dans la pratique de la transfusion du sang ; pour éviter tout accident, on doit toujours, avant de choisir le donneur, vérifier l'action de son sérum sur les hématies du récepteur et inversement l'action du sérum du récepteur sur les hématies du donneur.

Toutes ces propriétés, faibles et inconstantes à l'état physiologique, s'exagèrent à l'état pathologique aussi bien que dans les conditions expérimentales ; l'organisme envahi par des germes microbiens, par des cellules, réagit contre ces *antigènes* et produit des *anticorps : agglutinines, précipitines, sensibilisatrices*, spécifiquement dirigés contre

le corps étranger envahisseur. Ce caractère de spécificité des anticorps a permis de baser sur leur constatation d'admirables méthodes générales de diagnostic : *séro-réaction de Widal, réaction de fixation de Bordet et Gengou.* Grâce à ces méthodes il nous est possible non seulement de diagnostiquer une infection en évolution, mais encore de rechercher dans le sérum tout le passé morbide dont il conserve la trace, et de déceler par l'examen de quelques gouttes de sang une fièvre typhoïde déjà ancienne, une syphilis datant de 10, de 15 ans.

***

Il n'est pour ainsi dire aucun processus morbide qui ne retentisse nécessairement sur le milieu sanguin, tant sont étroites les connexions de la masse sanguine avec toutes les parties de l'organisme.

Ce retentissement est léger, transitoire, et la masse sanguine reprend vite son équilibre lorsque les organes hématopoïétiques sont restés normaux et intacts au point de vue fonctionnel et que les émonctoires n'ont subi aucune altération essentielle.

Si au contraire l'activité des organes hématopoïétiques est viciée ou pervertie, si les éliminations sont entravées par une lésion plus ou moins étendue des émonctoires naturels, l'admirable équilibre de la masse sanguine se rompt et le sang subit de profondes modifications cellulaires et humorales qui traduisent exactement les altérations même des organes hématopoïétiques et l'insuffisance des émonctoires naturels.

La rupture de l'équilibre hémo-leucocytaire se manifeste par des modifications du nombre, de la taille, de la forme, des affinités histochimiques, de la proportion enfin des globules sanguins, et par l'apparition de cellules qui normalement n'existent pas dans le sang.

Les travaux de Hayem, de Malassez ont depuis longtemps montré l'importance de la numération des globules rouges et du dosage de l'hémoglobine dans les anémies.

La diminution du nombre des hématies, l'*hypoglobulie*, qui caractérise tout processus anémique, s'accompagne de toute une série de modifications de forme (poïkilocytose), de dimensions (anisocytose) et de coloration des globules rouges (polychromatophilie) qui marquent un effort de rénovation sanguine.

Dans les anémies graves, l'apparition dans le sang d'éléments jeunes, qui restent normalement cantonnés dans la moelle osseuse : hématies à granulations basophiles et surtout hématies nucléées (normoblastes

et mégaloblastes) témoigne d'une rénovation sanguine hâtive et désordonnée.

La perturbation de l'hémopoïèse peut être plus profonde encore, et tout indice de rénovation sanguine disparaîtra du sang ; c'est là, la caractéristique des anémies pernicieuses dites pour cette raison aplastiques.

L'augmentation du nombre des hématies, l'*hyperglobulie*, est beaucoup moins fréquente ; elle a le plus souvent le caractère d'un processus de défense, d'une véritable hypertrophie compensatrice de toute réduction de la fonction respiratoire du sang (hyperglobulie des altitudes, cyanoses congénitales, cardiopathies chroniques, etc.) et ne semble devoir être rattachée à une altération particulière des organes hématopoïétiques que dans l'*érythrémie* (syndrome de Vaquez-Osler).

L'étude de la résistance globulaire a permis à M. Chauffard, à M. Widal, et à leurs élèves, d'isoler des ictères hépatiques à résistance globulaire normale ou augmentée (Vaquez et Ribierre) les *ictères hémolytiques* congénitaux et acquis, consécutifs à une destruction exagérée des hématies, qui sont caractérisés par une formule sanguine toute spéciale : *anémie* d'intensité variable, procédant par crises de déglobulisation répétées, *diminution de la résistance globulaire* du sang total (Chauffard) que le procédé des *hématies déplasmatisées* (Widal et Abrami) rend plus évidente encore, diminution du diamètre moyen des hématies (Chauffard), présence d'*hématies granuleuses* dans le sang (Chauffard et N. Fiessinger), enfin *auto-agglutination* des hématies du malade par son propre sérum (Widal, Abrami et Brûlé), ce dernier phénomène paraissant spécial aux ictères hémolytiques acquis.

Dans ces ictères le sérum se montre toujours dépourvu de propriétés globulicides (Widal et Philibert) ; il est par contre d'autres ictères d'origine sanguine, plus rares d'ailleurs, dans lesquels la résistance globulaire reste normale, tandis que des *hémolysines* apparaissent dans le sérum : ce sont les *ictères hémolysiniques* (Chauffard et Troisier). Si l'hémolyse est intense et brutale, l'hémoglobine passe en nature dans l'urine, il y a hémoglobinurie.

Il existe des rapports étroits entre les ictères hémolytiques et l'hémoglobinurie paroxystique : à l'état normal le plasma sanguin renferme à côté de substances hémolytiques (alexine et sensibilisatrice) une antihémolysine qui forme avec elles un complexe colloïdal. Dans l'*hémoglobinurie paroxystique*, ce complexe perd sa stabilité et devient dissociable par le froid (Widal, Abrami et Brissaud) : libérées par l'action du froid de leur antagoniste, l'alexine et la sensibilisatrice se fixent aussitôt sur les hématies du sang circulant et en provoquent l'hémo-

lyse, dont l'hémoglobinurie est le témoin. Cette brusque dissociation du complexe hémolytique rompt l'équilibre physique des colloïdes du sang, et provoque des phénomènes de choc ; nous y reviendrons tout à l'heure.

Les modifications du nombre des leucocytes, et surtout les variations de l'équilibre leucocytaire ont une importance considérable en clinique.

La plupart des maladies infectieuses s'accompagnent d'une augmentation du nombre des globules blancs dans le sang, d'une *hyperleucocytose*, traduisant une suractivité de la fonction hématopoïétique ; la diminution de leur nombre, la *leucopénie*, est beaucoup plus rare et ne s'observe guère que dans la fièvre typhoïde et dans la fièvre méditerranéenne.

L'augmentation porte le plus souvent sur les polynucléaires neutrophiles ; cette *leucocytose neutrophile* est une réaction de défense banale que l'organisme met en jeu chaque fois qu'une infection, telle une suppuration, nécessite par son acuité un effort précoce et rapide.

La *mononucléose* caractérise au contraire les maladies spécifiques s'accompagnant d'une immunité durable, et il semble exister un rapport étroit entre la mononucléose du sang et la constitution de l'immunité (Bezançon et Labbé). Dans la variole et la vaccine, la mononucléose s'accompagne d'une réaction myéloïde caractéristique (Roger et Weill, Courmont et Montagard).

Une *éosinophilie* sanguine considérable, en dehors de l'existence de dermatoses est presque toujours un signe de la présence de parasites dans l'organisme, en particulier dans le tube digestif (kystes hydatiques, amibiase, etc.). On l'observe encore dans l'asthme essentiel, et il est curieux de voir cette maladie se rapprocher des affections toxiques ou parasitaires, non seulement par cette éosinophilie sanguine qui leur est commune, mais encore par la présence d'éosinophiles dans les crachats, véritable éosinophilie locale rappelant celle des kystes hydatiques (Bezançon et I. de Jong).

Si l'on ne peut, comme on l'avait espéré tout d'abord, déduire le diagnostic des maladies de leur seule formule sanguine, du moins peut-on tirer de cette étude un appoint assez considérable pour le diagnostic de certains cas difficiles de variole ou de paludisme et surtout pour le diagnostic des suppurations profondes, en particulier de l'abcès du foie et de l'appendicite aiguë.

La valeur pronostique de la formule leucocytaire des maladies infectieuses n'est pas moindre : une hyperleucocytose avec polynucléose d'intensité moyenne est en rapport avec une forme de gravité moyenne; elle indique un organisme qui se défend. Une hyperleucocytose et une

polynucléose excessives ont une signification fâcheuse ; elles indiquent en général une infection tenace, intense qui sollicite des efforts réactionnels violents de la part de l'organisme. La leucopénie est un signe de grande gravité (Bezançon et Labbé).

L'étude de la formule leucocytaire ne rend pas les mêmes services au cours des maladies infectieuses chroniques ; cependant, dans la tuberculose pulmonaire, le caractère fondamental de la formule paraît être une éosinophilie souvent intense apparaissant à la fin des poussées évolutives et persistant dans l'intervalle de ces poussées (Bezançon, I. de Jong et de Serbonnes).

La perturbation de l'équilibre hémo-leucocytaire atteint son maximum dans les *leucémies*.

Le nombre des globules blancs y est considérable ; mais, tandis que dans les simples leucocytoses on n'observe qu'une multiplication des formes normales des globules blancs du sang, dans les leucémies ce sont des formes anormales qui débordent des organes hématopoïétiques hyperplasiés et envahissent le sang.

Il y a là non pas seulement une exagération fonctionnelle mais une véritable perversion de l'hémopoïèse, conditionnée par l'hyperplasie de la moelle osseuse ou des organes lymphoïdes et par la reviviscence des tissus myéloïde ou lymphoïde en des points où normalement ils n'existent qu'à l'état embryonnaire (Dominici).

La formule sanguine reflète exactement ces réactions des organes hématopoïétiques et permet de distinguer :

Une *leucémie lymphoïde* caractérisée hématologiquement par l'augmentation considérable du nombre des cellules lymphoïdes et la disparition presque complète des leucocytes granuleux.

Une *leucémie myéloïde* caractérisée par l'essaimage dans le sang des cellules du tissu myéloïde, leucocytes granuleux neutrophiles, éosinophiles ou basophiles, mono ou polynucléés, qui remplacent peu à peu les éléments normaux du sang.

Les *plaquettes sanguines* peuvent présenter à l'état pathologique d'importantes variations de nombre : M. Hayem a depuis longtemps signalé l'augmentation considérable du nombre des plaquettes, la *crise hématoblastique*, qui suit les pertes de sang, les saignées.

La diminution des plaquettes est assez marquée dans la fièvre typhoïde ; elle peut devenir énorme dans le purpura, dans l'anémie aplastique (Hayem et Bensaude) et dans la spirochétose ictéro-hémorragique (Pagniez). Dans ces trois maladies, la diminution des plaquettes, qui peut aller dans le purpura jusqu'à la disparition complète (Le Sourd et Pagniez) s'accompagne toujours d'irrétractilité du caillot sanguin.

En même temps on note, dans certains cas de purpura ou d'anémie pernicieuse, une diminution de la vitesse d'hémostase du sang, que la méthode du *temps de saignement* (Duke) permet d'apprécier facilement.

Ces troubles de la coagulation atteignent leur maximum d'intensité dans l'*hémophilie*, où le sang, recueilli par ponction d'une veine, se coagule beaucoup plus lentement que le sang normal ; les globules rouges ont le temps de sédimenter avant que ne commence la coagulation du plasma de sorte que le caillot comprend une partie blanche (caillot plasmatique) surmontant le caillot rouge (Hayem, P. E. Weill).

Les modifications qui résultent de la rupture de l'équilibre physico-chimique de la masse sanguine ont une importance et un intérêt plus grands encore que les perturbations cytologiques que nous venons de rappeler. Malheureusement leur complexité même en rend l'étude difficile, et malgré les progrès accomplis en ces dernières années dans l'étude biochimique du sang, nous ne connaissons certainement encore qu'une partie de ces altérations humorales du sang.

La rupture de l'équilibre physico-chimique du sang est avant tout conditionnée par l'état fonctionnel du rein et du foie.

L'insuffisance fonctionnelle de l'émonctoire rénal amène la rétention dans le sang de l'eau et de diverses substances éliminées à l'état physiologique par le rein.

L'augmentation de la teneur du sang en eau, l'*hydrémie*, au cours du mal de Bright, est une notion fort ancienne déjà ; son mécanisme longtemps discuté nous apparaît clairement aujourd'hui : nous savons en effet que la masse sanguine, milieu intermédiaire entre les tissus et le rein, subit des oscillations parallèles à l'hydratation et à la déshydratation des tissus. Le degré de dilution ou de concentration qui en résulte peut être apprécié cliniquement, soit par l'hématimétrie (l'augmentation de la masse sanguine diminuant proportionnellement le nombre des hématies contenues dans un volume donné de sang), soit mieux encore et plus exactement en évaluant la teneur en colloïdes du sérum (la quantité totale des colloïdes en circulation restant à peu près invariable) par l'examen réfractométrique du sérum ou par la pesée des albumines. On sait que ces recherches fournissent dans les hydropisies rénales ou cardiaques des indications d'une réelle utilité pratique (Widal, Bénard et Vaucher).

Tandis que le *chlorure de sodium* arrêté par le rein malade ne fait que traverser le sang pour aller s'accumuler dans les tissus avec son eau de dilution, l'*urée* au contraire reste en excès dans le sang des malades atteints de néphrites. Cette accumulation de l'urée dans le sang ne peut dépasser certaines limites sans devenir incompatible avec la vie, et

l'organisme ne saurait guère tolérer longtemps une rétention uréique supérieure à 4 grammes par litre de sang. Le dosage de l'urée dans le sérum sanguin a donc pour le clinicien une importance capitale, puisque l'apparition de l'azotémie au cours des néphrites comporte un pronostic d'autant plus grave que la quantité d'urée retenue dans le sang est plus élevée (Widal et Javal).

Le taux de l'*acide urique* est toujours élevé dans les néphrites, et M. Chauffard considère cette hyperuricémie comme le signe chimique le plus sensible de la diminution de la perméabilité rénale.

Toute une série de modifications de la composition chimique du sérum sanguin sont autant de témoins d'une insuffisance fonctionnelle totale ou tout au moins partielle du foie : ainsi l'*hypercholestérinémie* des ictères et de la lithiase biliaire (Chauffard, Laroche et Grigaut), l'*hyperuricémie* si souvent associée à l'*hypercholestérinémie* dans la goutte et dans la gravelle (Chauffard, Brodin et Grigaut), l'augmentation enfin du taux de l'*azote résiduel* chez les hépatiques (Chauffard et Brodin).

A l'état normal le sérum sanguin renferme une petite quantité de pigments biliaires, dérivés de l'hémoglobine mise en liberté par l'usure et la destruction quotidienne des hématies (Gilbert et Herscher). Dans les ictères par rétention, pigments biliaires, sels biliaires et cholestérine sont retenus dans le sang et peuvent être facilement décelés par l'examen chimique du sérum.

Dans les ictères hémolytiques au contraire on ne trouve aucune trace de sels biliaires dans le sérum ; en revanche on y constate la présence de bilirubine et même d'urobiline provenant de la dégradation dans la circulation même de l'hémoglobine mise en liberté par l'acte hémolytique.

Le dosage du *sucre* dans le sang a une réelle importance pratique : l'*hyperglycémie* peut en effet s'installer progressivement dans le diabète et atteindre un taux élevé (2 gr. et plus) avant que la glycosurie n'apparaisse ; inversement la glycosurie peut exister sans qu'il y ait hyperglycémie.

Le *seuil d'excrétion* du sucre (Ambard, A. Weill), c'est-à-dire le taux du sucre contenu dans le sang au-dessus duquel commence son excrétion par le rein et au-dessous duquel elle cesse, peut s'élever ou s'abaisser chez les diabétiques, et l'on sait que la hauteur du seuil d'excrétion et surtout sa variabilité ont une valeur pronostique certaine (F. Rathery et Gruat).

La rupture de l'équilibre physique des colloïdes du plasma sanguin, la *colloïdoclasie* (Widal, Abrami et Brissaud), détermine un boulever-

sement sanguin immédiat, une crise vasculo-sanguine caractérisée par la chute de la pression artérielle, une leucopénie intense, l'inversion de la formule leucocytaire, la raréfaction des plaquettes, l'altération de la coagulation sanguine, des variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum, l'aspect rutilant du sang veineux.

Cette *crise hémoclasique* caractérise tous les états de choc, quelle qu'en soit d'ailleurs la cause déterminante : introduction brusque de substances colloïdes ou cristalloïdes dans l'organisme par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée ; pénétration spontanée dans la circulation de corps parasitaires ou de microbes, résorption de produits de désintégration de nos propres tissus, ou même, comme dans l'hémoglobinurie paroxystique, brusque dissociation par le froid du complexe hémolytique.

Les manifestations cliniques les plus diverses relèvent de ces chocs colloïdaux et l'on ne songerait guère à les rattacher à leur cause réelle sans l'examen du sang qui met en lumière les caractères si particuliers de la crise hémoclasique.

Mais il faut bien savoir que chez l'homme la crise hémoclasique, succédant presque immédiatement à l'intervention de la crise provocatrice, précède et parfois de longtemps l'apparition des premiers troubles cliniques et se déroule d'une façon latente, sans que le sujet en éprouve le moindre malaise ; le plus souvent le sang a repris son équilibre normal quand éclatent les premiers accidents cliniques du choc.

L'étude de ces phénomènes de choc n'est pas seulement importante au point de vue de la compréhension de certains troubles morbides ; elle a conduit déjà à des applications thérapeutiques importantes (méthodes de préservation contre le choc et de désensibilisation) ; elle a permis encore à MM. Widal, Abrami et Iancovesco, d'instituer une nouvelle méthode diagnostique d'un intérêt pratique considérable, l'épreuve de l'*hémoclasie digestive :* chez un sujet atteint d'insuffisance même légère de la *fonction protéopexique* du foie, l'absorption à jeun de 200 grammes de lait provoque au bout d'une heure environ une crise hémoclasique que l'on peut facilement juger en clinique par les seules variations du nombre des leucocytes du sang. M. Widal et ses élèves ont encore montré que l'ingestion à jeun d'une dose faible, minime même (20 gr.), de glucose provoque chez la plupart des diabétiques une crise hémoclasique, et ceci non seulement chez les grands diabétiques, mais encore dans les diabètes légers et même chez des sujets paraissant guéris de leur affection. Cette aptitude à faire ainsi une crise hémoclasique, après l'ingestion d'une faible dose de glucose, constitue un

véritable stigmate humoral du diabète, facile à mettre en lumière et dont la valeur sémiologique est incontestable.

***

Ainsi, qu'il s'agisse d'infection, d'intoxication ou de choc mécanique, la masse totale du sang en subit la répercussion immédiate et l'équilibre hémo-leucocytaire ou l'état physico-chimique du sérum s'en trouvent modifiés.

L'analyse d'une seule goutte de sang, prise en un point quelconque de l'organisme, faite soit au point de vue histologique, soit au point de vue physico-chimique va suffire à révéler cette perturbation.

Si l'on se rappelle que bien souvent cette infection, cette intoxication, ce choc ne se sont pas manifestés cliniquement par des symptômes patents, on comprend mieux encore quelle merveilleuse science est l'hématologie.

En raison de la simplicité même de sa technique, et des immenses services qu'elle rend à la science médicale, sa connaissance théorique et son utilisation pratique doivent être au plus haut point l'objet des préoccupations du médecin.

PREMIÈRE PARTIE

MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

par MM.

Ph. PAGNIEZ
Médecin des hôpitaux.

E. AGASSE-LAFONT
Ancien Chef de clinique de la Faculté

ANALYSE PHYSIQUE ET CHIMIQUE DU SANG

par M. **HAZARD**
Pharmacien des hôpitaux.

I

NOTIONS HISTOLOGIQUES PHYSIOLOGIQUES, PHYSIQUES ET CHIMIQUES

L'étude des maladies du sang et des organes hématopoïétiques exige, plus encore que celle des autres appareils, une connaissance précise des notions d'histologie, de chimie et de physiologie qui les concernent.

Nous allons donc rappeler ici les notions essentielles, qu'il est nécessaire et suffisant d'avoir bien présentes à l'esprit pour comprendre cet important chapitre de la pathologie.

Ce préambule se divise en trois parties :

I. *L'étude des éléments figurés* ou *étude morphologique du sang.*

II. L'étude physiologique du sang, dans laquelle nous passerons successivement en revue : *la coagulation du sang, l'hémoglobine, la résistance globulaire, l'hémolyse.*

III. Enfin *l'analyse physique et chimique du sang.* On trouvera rassemblées dans ce dernier chapitre, non seulement les notions qui concernent les maladies du sang, mais en outre toutes celles qui intéressent les différentes branches de la Pathologie.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DU SANG

Division, notions préliminaires.

L'étude morphologique du sang ou, en d'autres termes, l'étude des *éléments figurés* que peut y déceler l'examen microscopique, doit porter sur les différents points que voici :

1° Les *globules rouges* ou *hématies ;*

2° Les *globules blancs* ou *leucocytes ;*

3° Les *plaquettes sanguines, hématoblastes* ou *globulins ;*

4° Les *microbes* et les *parasites ;*

5° Les *poussières sanguines* ou *hémoconies.*

Nous n'étudierons ici en détail que les trois premiers groupes, mais nous allons auparavant dire quelques mots des deux derniers.

La présence de **microbes** dans le sang constitue les *septicémies :* on trouvera, dans les autres parties de ce Traité, les notions qui ne peuvent avoir ici leur place (voir *Typhoïde, Bacillémie tuberculeuse, Septicémies à streptocoques, à pneumocoques, à staphylocoques,* etc.).

Rappelons simplement qu'il est exceptionnel de constater la septicémie par examen microscopique du sang : les microbes y sont si clairsemés, qu'il faudrait parcourir un grand nombre de préparations, et avec beaucoup d'attention, pour avoir quelque chance de les voir, si ce n'est parfois dans des infections très graves, et peu de temps avant la mort. Tel est du moins le cas en pathologie humaine. Au contraire, en pathologie expérimentale, cet examen direct donne souvent un résultat positif (*charbon, peste, pneumococcie,* etc.). Aussi les septicémies humaines sont-elles le plus souvent révélées, soit par les cultures, soit par 'es inoculations aux animaux.

Par l'association de ces différentes recherches, surtout par l'hémo-

culture, on trouve constamment, et dès le début, l'agent pathogène dans la *typhoïde*, les *paratyphoïdes*, la *fièvre puerpérale*, la *morve*, l'*infection purulente*, la *septicémie gangreneuse ;* très souvent dans la *méningite cérébro-spinale*, la *peste*, la *mélitococcie*, la *pneumonïe*, la *tuberculose aiguë*, les formes graves de la *diphtérie*.

Pour le *charbon*, chez l'homme, la bactéridie ne se répand dans le sang que dans les cas mortels et peu de temps avant la mort. Chez le cobaye on la trouve plus aisément et en plus grande abondance.

Parmi les **parasites** du sang, il est fait ailleurs de l'*hématozoaire de Laveran* une étude approfondie (v. *Paludisme*). Signalons aussi la présence possible de parasites végétaux (*champignon du muguet*, de la *sporotrichose*), de constatation d'ailleurs exceptionnelle. Plus fréquente est la découverte de protozoaires flagellés (*leishmania*, agent du *kala-azar*, *spirochète de la fièvre récurrente*, *trypanosomes*), *d'embryons de filaires*. Le *tréponème de la syphilis*, des *larves d'anguillule* ont été également trouvés.

Quant aux **poussières sanguines** ou **hémoconies**, ce sont de petites granulations, arrondies, ayant environ un μ de diamètre, et visibles soit à l'examen microscopique du sang, sans coloration, soit à l'ultramicroscope. Leur nombre augmentant après l'absorption de graisse, on a pensé qu'il s'agissait de corpuscules graisseux. En réalité, il semble qu'elles peuvent être de nature variable (granulations graisseuses, granulations albumineuses, débris de leucocytes, débris d'hématies, etc.).

Numération des éléments figurés du sang.

Par E. Agasse-Lafont et Hazard.

Avant d'entreprendre l'étude des globules rouges et des globules blancs, il convient que nous indiquions quels sont les appareils et les techniques utilisés pour leur numération. Ces notions sont applicables également aux plaquettes ou hématoblastes; mais la technique est plus délicate et plus rarement pratiquée.

Le principe des hématimètres. — Les appareils sont désignés sous le nom d'*hématimètres* ou *compte-globules*. Quel qu'en soit le type, le principe est toujours le même, et basé sur les données suivantes.

Le but poursuivi est de savoir combien il y a d'éléments figurés,

c'est-à-dire d'une part de globules rouges et d'autre part de globules blancs, dans 1 millimètre cube de sang d'un sujet. On prend donc une certaine quantité de sang (généralement 1 millimètre cube, mais à volonté la moitié ou le double par exemple), avec une pipette de verre spéciale soigneusement graduée.

Mais comme la densité des éléments est trop grande dans le sang pour permettre une numération directe, on fait une dilution (au 1 /10, au 1 /100, au 1 /500, etc., suivant le cas), avec un liquide qui doit diluer, tout en conservant les éléments figurés.

Puis, on met une goutte de la dilution entre une lame, répondant au type de la cellule à rigole, et une lamelle : la couche de liquide prend une épaisseur rigoureusement mesurée. La lame elle-même présente un quadrillage dont les dimensions sont très exactement connues.

On examine la préparation ainsi faite au microscope, et l'on compte combien de globules sont enfermés dans un carré.

Connaissant ce chiffre, la dimension du carré, l'épaisseur de la couche de liquide, le degré de dilution du sang pris au malade, il est facile, par une série de multiplications successives, de connaître le nombre de globules enfermés dans 1 millimètre cube de sang.

En réalité d'ailleurs la numération est plus simple. Les calculs ont été faits une fois pour toutes, et des tables, annexées à chaque type d'appareil, permettent de trouver immédiatement le résultat, sans faire les calculs intermédiaires, quand on a déterminé le nombre des globules enfermés dans un carré.

Multiplicité des types d'hématimètres . — Un grand nombre de types d'hématimètres ont été proposés. Les plus anciens sont ceux de Malassez et d'Hayem : nous en donnerons une description détaillée.

La nécessité, plus récemment reconnue, de numérer aussi les éléments du liquide céphalo-rachidien, qui sont beaucoup plus clairsemés que ceux du sang, a suggéré une application du même principe dans ce but particulier : l'appareil primitif, réservé exclusivement à ce liquide, porte le nom de *cellule de Nageotte.*

Il a semblé qu'il y aurait de multiples avantages à réunir les deux types en un seul. C'est un appareil de ce genre que nous avons imaginé : nous en dirons quelques mots en dernier lieu.

Hématimètre de Malassez. — Cet appareil (fig. 1) permet de compter facilement les globules rouges et les globules blancs, après que l'on a fait subir au sang une dilution préalable en proportions définies.

Cette dilution s'opère dans le mélangeur de Potain (fig. 2), pipette graduée comme l'indique la figure, de telle manière que l'ampoule centrale ait une contenance 100 fois plus grande que celle du tube capillaire, considéré jusqu'à la division I.

Avec le tube de caoutchouc dont est munie cette pipette, on aspire jusqu'à la division 1 du sang après piqûre au doigt. Aussitôt après on opère la dilution en remplissant par aspiration l'ampoule jusqu'au trait 101 avec un liquide qui n'altère pas les globules, et dont la formule varie suivant les auteurs (1).

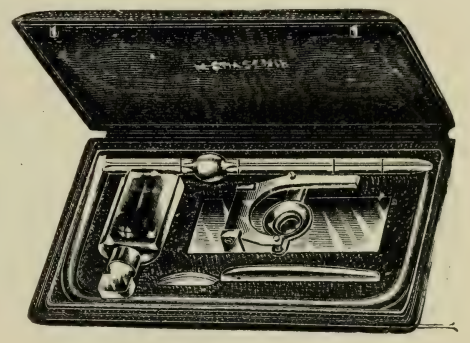


Fig. 1. — Hématimètre de Malassez.

Fig. 2. — Mélangeur de Potain.

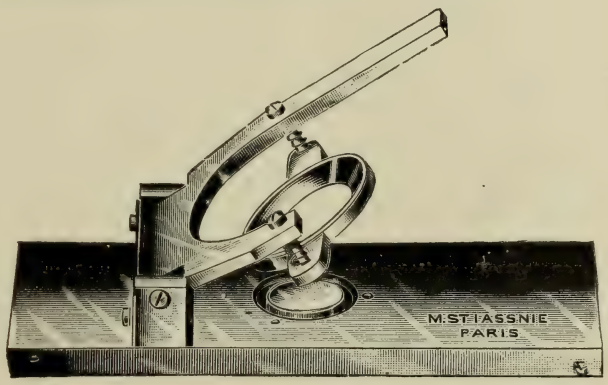


Fig. 3. — Chambre humide de Malassez (grandeur naturelle).

On mélange immédiatement par agitation la petite bille de verre que renferme l'ampoule aidant au brassage de la masse.

(1) On peut employer le liquide de Hayem (eau distillée, 200; chlorure de sodium pur, 1 ; sulfate de soude pur, 5 ; bichlorure de mercure 0 gr. 50) ; — ou le liquide de Marcano (sulfate de soude, 5 gr. ; formol du commerce à 40 p. 100 1 cc. ; eau distillée, 100 cc. ;) — ou la solution de chlorure de sodium à 8,5 p. 1.000.

On laisse quelques gouttes s'écouler de la pipette, et on dépose une goutte de sang dilué sur la lame spéciale graduée de la chambre humide de Malassez (fig. 3). On recouvre immédiatement la goutte avec la lamelle couvre-objet.

La lame et la lamelle limitent entre elles une cavité qui a exactement 1/5 de millimètre d'épaisseur. La lame porte un quadrillage en rectangles ayant 1/5 de millimètre de longueur et 1/4 de millimètre de largeur, formant ainsi chacun une surface de 1/20 de millimètre carré. Le volume correspondant à chaque rectangle sera donc de 1/100 de millimètre cube.

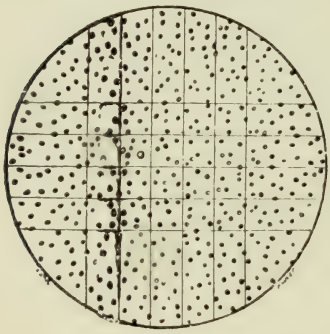


Fig. 4. — Aspect quadrillé de l'hématimètre de Malassez.

La dilution ayant été faite au taux de 1/100, la quantité de globules que l'on aura évaluée dans chaque rectangle donnera la teneur en globules de 1/10.000 de millimètre cube de sang. On la multipliera donc par 10.000 pour avoir la teneur en globules de 1 millimètre cube de sang.

La numération des globules dans les rectangles est facilitée par la division de chaque rectangle central en 20 carrés (fig. 4). On examine le sang avec un grossissement tel (300 diamètres environ) que le champ du microscope embrasse un rectangle central, et l'on compte carré par carré le nombre de globules rouges.

Pour éviter de compter deux fois ceux qui sont à cheval sur les traits de séparation, on ne tient compte parmi ceux-ci que de ceux qui sont en haut et à droite sur les bords de chaque carré.

Globules blancs. — Quand on veut faire une numération de globules blancs, on a soin d'employer pour diluer le sang une des solutions indiquées plus haut, colorée par le bleu de toluidine ou le bleu de méthylène, afin de distinguer plus aisément les globules blancs dont les noyaux apparaissent colorés en bleu.

En raison de la faible teneur du sang en globules blancs, si l'on fait une dilution au centième, il faut les compter non plus dans un, mais dans dix rectangles, et multiplier le résultat obtenu par 1.000.

On peut encore faire la numération dans une dilution de sang non pas au 1/100, mais au 1/10, que l'on fait avec un mélangeur Potain spécial. On doit dans ce cas, pour détruire les globules rouges qui seraient trop rapprochés et empêcheraient de voir les globules blancs, employer un liquide différent pour la dilution (acide acé-

tique, 1; solution du bleu de méthylène, 1; eau distillée, 100). Ici encore le résultat de la numération dans un rectangle sera à multiplier par 1.000, pour donner le nombre de globules blancs par millimètre cube de sang.

Hématimètre d'Hayem. — L'appareil comprend :

1° Une lame de métal, au-dessous de laquelle on visse un tube optique (fig. 5). Ce tube présente à la partie inférieure un quadrillage photographique, et au-dessus un système de lentilles qui projette l'image du quadrillage au point voulu. La lame

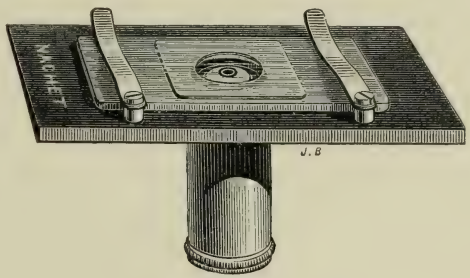


Fig. 5. — Hématimètre Hayem.

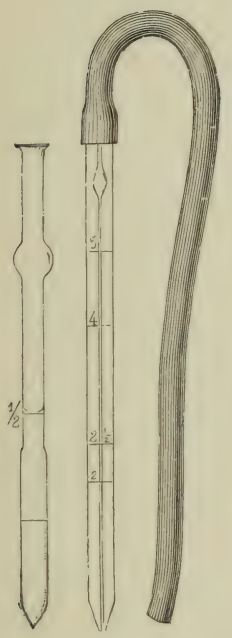


Fig. 6. — Les deux pipettes graduées, pour le liquide de dilution et pour le sang.

de métal est destinée à être placée sur la platine du microscope, et par conséquent le tube optique est introduit dans l'orifice central, après qu'on a enlevé le condensateur ;

2° Une *plaque de verre* avec cellule centrale, dont la profondeur est rigoureusement calibrée ; des *lamelles spéciales*, très planes et un peu lourdes, destinées à donner à la couche de liquide une épaisseur égale en tous points, et qui réponde exactement à la hauteur de la cellule ;

3° Deux *pipettes graduées*, l'une pour prendre le sang, l'autre pour mesurer le liquide qui servira à le diluer (fig. 6) ;

4° Une petite *éprouvette* avec *agitateur*, pour faire le mélange (fig. 7).

Le liquide. — Hayem a donné, pour le liquide de dilution, la formule que nous avons déjà indiquée (voir p. 7, en note).

On désigne souvent ce liquide sous le nom de *solution A*. Elle est isotonique, et de plus renferme un peu de sublimé, qui la rend antiseptique et évite le développement de microorganismes.

La technique. — La prise du sang, le mélange avec le liquide de dilution, la préparation de la lame, son examen au microscope, la numération des éléments compris dans un carré, la multiplication à faire pour connaître le nombre de globules par millimètre cube de sang : tous ces points sont indiqués avec des détails si précis dans la notice qui accompagne tout appareil, qu'il est inutile de les donner ici.

Fig. 7. — Hématimètre Hayem (récipient et agitateur pour le mélange).

Nous ferons deux simples remarques à propos des globules blancs.

D'abord sur la façon de les reconnaître. On les voit plus blancs, plus réfringents que les globules rouges. En outre, comme ils sont plus volumineux, on les aperçoit encore, quand on change légèrement la mise au point, et que les globules rouges deviennent presque invisibles.

En second lieu, on notera qu'un sang normal, dilué comme il convient pour pouvoir compter les globules rouges, ne renferme guère, *avec cet appareil*, que 1 globule blanc sur 4 *grands carrés*.

Hématimètre d'Agasse-Lafont. — Notre appareil comprend 1 cellule quadrillée et 2 pipettes.

1° La *cellule quadrillée* offre 2 cavités et 2 quadrillages qui doivent être envisagés successivement (fig. 8).

Le *quadrillage central* est utilisé pour le sang : les dimensions en sont calculées de telle sorte que chacun de ses petits carrés correspond, quand la cellule est recouverte de la lamelle, à 1 millième de millimètre cube : pour qu'il n'y ait pas d'erreur possible, cette indication est rappelée sur la partie gauche de la lame.

La *partie périphérique* est une rigole circulaire autour de la rondelle centrale. Elle présente aussi un quadrillage, mais qui diffère du précédent. Ce sont, non pas des carrés, mais des rectangles, et de dimensions telles, que chacun d'eux répond à 1/5 de millimètre carré. D'autre part la profondeur de la rigole est de 1/2 millimètre. Il en résulte que chacun de ces rectangles répond donc à une cavité de 1/10 de millimètre cube, comme le mentionne l'inscription sur la partie droite de l'appareil.

2° Les *pipettes* sont du même type que le mélangeur Potain.

L'une permet des dilutions de 1/500 à 1/2.000, ces dilutions étant les plus commodes, quand il s'agit des globules rouges, et avec le quadrillage que nous avons adopté.

Avec l'autre, on obtient des dilutions de 1 /10 à 1 /100 : elle est destinée aux globules blancs du sang.

Nous n'avons pas à insister sur son mode d'emploi, qui est semblable à celui des appareils du même genre.

Nous ferons simplement remarquer que les calculs sont, ici, extrêmement simples.

Fait-on une numération avec le quadrillage central ? On compte les éléments dans un certain nombre de carrés ; on prend la moyenne

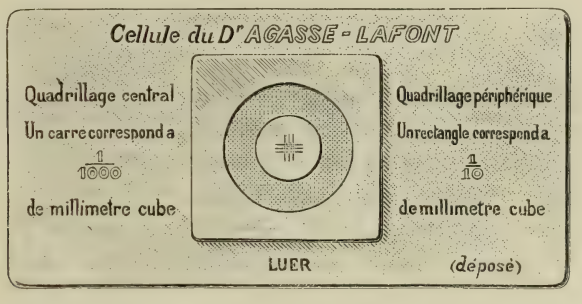


Fig. 8. — Cellule de l'hématimètre d'Agasse-Lafont. Pour les éléments du *sang*, on utilise le *quadrillage central*. Les calculs à effectuer sont simples : on multiplie le nombre des globules trouvés par un carré d'abord par 1.000, puis par le titre de la dilution. Si l'on veut numérer les éléments du liquide céphalo-rachidien, on considère le quadrillage périphérique, et le nombre d'éléments trouvés dans un rectangle est multiplié par 10.

par carré ; et l'on multiplie cette moyenne par 1.000, puis par le taux de dilution.

On procède de même pour le quadrillage périphérique ; et, si l'on a examiné le liquide tel quel, sans dilution, il suffit de prendre la moyenne par rectangle, et de multiplier par 10.

Réunissant en un seul deux types de cellules, cet appareil supprime donc la nécessité d'avoir deux appareils différents, et de faire l'apprentissage de l'un et de l'autre.

En outre, il a l'avantage de placer tout liquide que l'on examine dans deux conditions différentes, simultanément, puisque les divisions centrales répondent au 1 /1.000 et les divisions périphériques au 1 /10 de millimètre cube.

On peut donc, même si l'on ignore à l'avance le degré de condensation des éléments, choisir, quand la préparation est sous le microscope, celui des deux quadrillages qui convient le mieux pour numérer ces éléments.

D'autre part, quand on a enregistré un résultat au niveau de l'un des quadrillages, on peut, immédiatement, et au moyen de la même préparation, vérifier ce premier résultat, en faisant une deuxième numération pour laquelle on utilise l'autre quadrillage, si la proportion des éléments le permet, c'est-à-dire s'ils ne sont ni trop clairsemés, ni trop nombreux : les résultats concordent-ils, on est assuré que la technique a été bonne, et que les calculs sont exacts.

Globules rouges ou hématies.

Par E. Agasse-Lafont.

Physiologie du globule rouge. — Quel est le rôle physiologique du globule rouge et quelle est sa raison d'être ?

C'est à lui qu'est dévolue l'importante fonction de l'hématose : c'est lui, par l'intermédiaire de l'hémoglobine qu'il renferme, qui puise l'oxygène dans l'air atmosphérique, au niveau des poumons, pour le porter ensuite dans l'intimité des tissus, où s'exerce son action bienfaisante.

Par suite on conçoit à priori qu'il est nécessaire, pour que cette fonction s'exerce d'une façon régulière, chez l'individu sain et en état d'équilibre, c'est-à-dire arrivé à son complet développement, que le nombre de globules rouges et la quantité d'hémoglobine soient stables, ou soumis seulement à des variations légères et de peu de durée. Or c'est en fait ce qui se réalise, comme il est facile de le constater.

En effet, si la quantité totale de sang varie, et d'une façon considérable, d'un individu à l'autre, en restant d'ailleurs, comme il est logique, proportionnelle au poids du corps ; par contre, une quantité donnée de ce sang présente une composition remarquablement fixe, que l'on examine des individus différents, mais sains, ou le même individu à des intervalles éloignés.

On peut donc en conclure qu'un mécanisme régulateur permet de réparer, par une production incessante de globules rouges, soit l'usure constante, soit les pertes accidentelles de ces éléments, et par suite de l'hémoglobine qu'ils contiennent.

Origine du globule rouge. — S'il est aisé, comme nous venons de le voir, de démontrer l'existence d'une production constante de globules rouges, le siège et le mécanisme de cette production sont au contraire des points très controversés.

Pour Hayem, les hématoblastes seraient les principaux éléments

générateurs des globules rouges de l'adulte. Cette opinion s'appuie sur l'analogie entre la structure des uns et des autres ; sur l'existence de nombreuses formes intermédiaires, en particulier lorsque l'évolution du sang est troublée ; enfin sur la présence d'hématoblastes à noyau chez certains animaux dont les globules rouges sont tous nucléés.

Cette théorie, d'ailleurs, a été très discutée, et nombre d'auteurs ne l'acceptent pas.

La plupart d'entre eux considèrent que les globules rouges naîtraient de grandes cellules nucléées, dont le noyau changerait de forme et de volume, pour devenir de plus en plus petit, et finir par se désagréger et être expulsé. En même temps la quantité d'hémoglobine de ces cellules s'accroîtrait, et, de sphériques, elles deviendraient biconcaves. A l'état normal cette néoformation d'hématies appartiendrait exclusivement à la moelle osseuse. A l'état pathologique ce rôle pourrait être partagé par les glandes lymphatiques, la rate et le foie.

Nous n'insisterons pas sur ces théories, dont le développement ne peut trouver sa place que dans les ouvrages d'Hématologie.

Nombre de globules rouges. — Le sang normal de l'adulte renferme 5 millions de globules rouges par millimètre cube.

Ce chiffre, habituellement admis, est considéré par certains auteurs comme trop élevé (pour eux le nombre normal serait 4.500.000) ; pour d'autres il serait inférieur à la réalité, qui atteindrait 5.500.000 à 6.000.000.

Ces différences tiennent sans doute aux conditions physiologiques diverses dans lesquelles les examens ont été pratiqués (âge, sexe, race, climat, moment de la journée où le sang est recueilli, etc.).

Il faut tenir compte aussi de ce fait que les hématimètres de types variés, et parfois du même type, donnent, pour un même sujet, des réponses qui ne sont pas toujours concordantes : c'est qu'il est fort difficile d'obtenir une rigueur absolue dans la construction de ces appareils, en particulier en ce qui concerne le calibre des pipettes et la profondeur de la cellule. Pour remédier, dans la mesure du possible, à ces causes d'erreur, le moyen le meilleur est que chaque observateur fasse quelques essais de numérations de sang d'individus *adultes et sains*, avec l'appareil qu'il a entre les mains : la moyenne des nombres obtenus sera la base la plus solide, pour apprécier les résultats qu'il trouvera chez ses malades, au cours des recherches ultérieures.

Les oscillations pathologiques du nombre des globules rouges, sur lesquelles nous aurons à revenir en détail à propos des *polyglobulies* et des *anémies*, varient entre un maximum qui est de 14 millions par millimètre cube, et un minimum de 400.000. Dans ce dernier cas, on le voit, le sang renferme douze fois moins de globules rouges qu'un sang normal.

Dimensions. — Le globule rouge normal a 7 μ de diamètre. D'autre part on constate que, dans un sang normal, tous les globules rouges ont sensiblement des dimensions égales.

A l'état pathologique apparaissent des *globules rouges géants*, atteignant 15 μ, et des *globules rouges nains*, de 3 à 2 μ.

Tantôt il y a une augmentation générale de volume, en particulier dans les *cyanoses*.

Tantôt le diamètre est uniformément diminué : cette *microcytie* est un caractère important des *ictères hémolytiques*.

Tantôt enfin, et plus fréquemment, on constate une *inégalité de volume*, avec présence de globules normaux associés à de nombreux globules géants et nains. C'est un des caractères du sang des *anémies*, des *leucémies* et de la *chlorose*, et l'on peut dire d'une façon générale, bien qu'il y ait à cette règle des exceptions, que l'inégalité est d'autant plus grande que l'*anémie* est plus accentuée.

Forme. — Les globules rouges normaux sont régulièrement arrondis.

Ils peuvent présenter, sur des préparations défectueuses, des déformations artificielles, qu'il faut savoir reconnaître. Tantôt ils sont tassés les uns près des autres, et, de ce fait, aplatis, allongés, irréguliers. Tantôt, si la lame n'était pas suffisamment sèche, ils sont devenus *épineux*, *crénelés* (fig. I, planche I). On arrive facilement à reconnaître ces causes d'erreur, en particulier en constatant que ces éléments anormaux sont très inégalement répartis sur les lames.

Au contraire, la déformation vraiment pathologique est retrouvée, semblable à elle-même, quel que soit le point de la préparation que l'on considère. Cette déformation pathologique porte le nom de poïkilocytose : les éléments déformés sont des poïkilocytes (fig. 4, planche I). Ils sont allongés, ovales, en forme de poire, de massue, de sablier, etc. La poïkilocytose s'associe à l'inégalité de volume ; elle se montre avec elle; elle a, comme elle, ses degrés ; elle tient aux mêmes causes, leucémie, chlorose, et surtout anémie. C'est donc un deuxième caractère, qui s'ajoute à l'inégalité de volume, pour reconnaître une anémie grave

PLANCHE I.

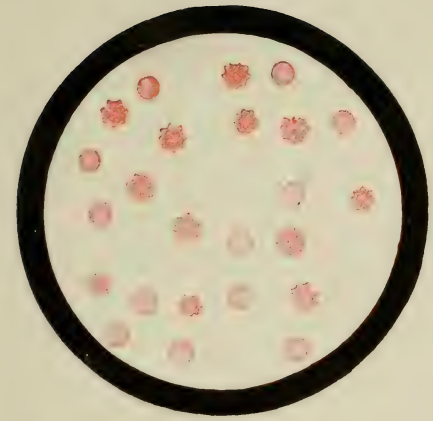


Fig. 1. — Altérations artificielles du sang : globules rouges crénelés.

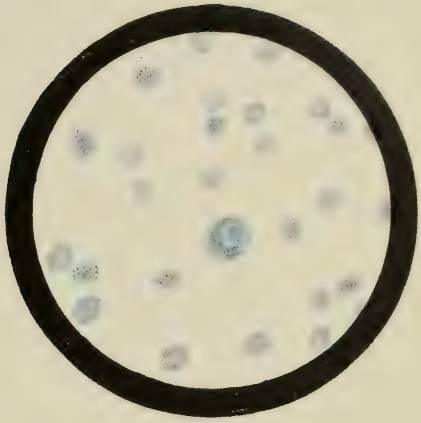


Fig. 2. — Globules rouges à granulations vitales.

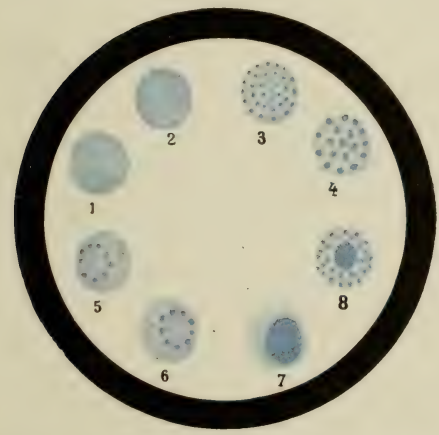


Fig. 3. — Les altérations des globules rouges dans le saturnisme (visibles sur les préparations colorées par les bleus basiques).

1. 2. globules rouges basophiles. 3. 4. 5. 6. G. R. à granulations basophiles. 7. G. R. à noyau. 8. G. R. à noyau et à granulations basophiles.

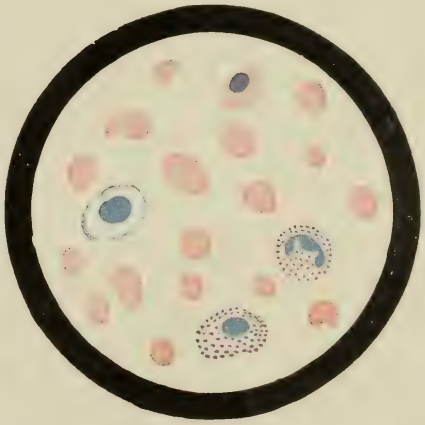


Fig. 4. — Les altérations du sang dans l'anémie pernicieuse : globules rouges nucléés et poïkilocytes.

A. Maloine et fils, Édit. *G. Debergue, Imp., Paris.*

et apprécier son intensité. S'agit-il d'une lésion qui existe réellement dans le sang, comme le croient la plupart des auteurs, ou, au contraire, de déformation qui se produit seulement au moment de l'étalement, et due à l'altérabilité plus grande des globules ? Pratiquement, peu importe. Ce qui est certain, c'est qu'avec un sang normal, correctement étalé, on ne la constate pas.

Affinités pour les matières colorantes. — Quel que soit le mode de coloration employé, les globules d'un sang normal, dans une même préparation, ont sensiblement la même teinte, et sont colorés avec la même intensité.

Le sang pathologique au contraire peut se colorer d'une façon anormale, et qui se révèle suivant trois modes différents, d'ailleurs souvent associés.

C'est d'abord l'*inégalité de coloration*. La teinte reste la même, mais l'intensité varie. Avec l'éosine, par exemple, tel globule sera franchement rouge, et son voisin à peine rosé ; celui-ci uniformément coloré, et cet autre, teinté à la périphérie, aura un centre incolore. Cette inégalité de coloration pourra donc être constatée, d'une part entre des globules rouges voisins, d'autre part entre différents points d'un même globule.

C'est, en second lieu, le *caractère basophile de certains globules rouges*. Quand on colore par un bleu basique, on constate, au milieu des éléments teintés en vert ou bleu pâle, quelques globules rouges plus foncés, franchement bleus. On les désigne sous le nom de *globules rouges basophiles*.

Enfin une troisième anomalie consiste dans la présence d'éléments *polychromatophiles*. Lorsque l'on colore avec des colorations multiples, par exemple l'hématéine-éosine, ces éléments se colorent à la fois par les deux matières colorantes, de telle sorte qu'ils ont une teinte intermédiaire entre celle des noyaux des globules blancs, colorés par l'hématéine, et celle des globules rouges normaux, que l'éosine seule a teintés. La polychromatophilie, d'ailleurs, peut être partielle, ou se montrer plus accentuée sur telle ou telle partie de l'hématie.

Ces caractères spéciaux de coloration, — différence d'intensité, affinité basophile de quelques globules rouges, polychromatophilie, — sont symptomatiques de la *chlorose*, de la *leucémie* et des *anémies graves*.

Nous devons ajouter cependant que les G. R. basophiles peuvent être rencontrés dans d'autres circonstances : en particulier dans l'*intoxication saturnine* (fig. 3, planche I), même sans anémie, dans les *ictères hémolytiques*, enfin chez les *diabétiques*.

Quantité d'hémoglobine. — La quantité d'hémoglobine que renferment les globules rouges a une grande importance, puisque c'est à cette substance que le globule doit sa propriété d'hématose, et par suite sa raison d'être.

Les notions qui la concernent sont étudiées plus loin en détail ; rappelons simplement ici quelques points essentiels.

On mesure approximativement cette quantité par différents appareils, plus ou moins précis. Sans entrer dans leur description, mentionnons simplement que cette quantité d'hémoglobine est notée d'une façon variable, suivant l'appareil et la technique que l'on emploie.

Tantôt on considère le *poids réel* d'hémoglobine que renferment 100 grammes de sang : à l'état normal ce poids est de 12 à 15 grammes ; il peut être 2 fois, 3 fois et même 5 fois moindre, dans les cas extrêmes.

Tantôt on représente conventionnellement par 100 le chiffre normal : une diminution de moitié, du quart, etc., sera donc représentée par les nombres 50, 25, etc.

Tantôt enfin on représente cette valeur par le nombre correspondant de globules rouges supposés normaux, et l'on applique à ce fait l'expression de *richesse globulaire.* Y a-t-il, par exemple, une quantité normale d'hémoglobine : on dit alors que la richesse globulaire est de 5 millions, sans se préoccuper de savoir quel est le nombre réel de globules que renferme le sang.

Résistance et fragilité globulaires. — Un dernier caractère des globules rouges doit être envisagé, c'est leur degré de résistance aux solutions liquides non isotoniques, et, d une façon plus générale, aux liquides hémolysants. Ce degré de résistance, qui varie dans de fortes proportions, est une notion fort importante pour préciser la pathogénie de certaines affections (*ictères hémolytiques, anémies pernicieuses,* etc.) : elle est étudiée en un chapitre spécial.

Globules rouges anormaux. — A côté des anomalies dont nous avons déjà parlé, anomalies de dimensions, de forme et d'affinités colorantes, il en est d'autres, plus caractéristiques encore, et qui sont dues à la présence, dans les hématies, soit de parasites, soit de granulations, soit de noyaux. Nous allons les envisager successivement.

1° *Globules rouges à parasites.* — Des parasites peuvent être inclus dans les hématies, ou accolés à leur surface. Leur étude sera faite avec celle du *paludisme.*

2° *Globules rouges à granulations basophiles.* — Ces granulations sont mises en évidence par l'emploi de *matières colorantes basiques*

(*thionine, bleu polychrome*, etc.), ou par les colorations synthétiques, (méthodes du Tribondeau, de Romanowsky-Leishman, de Giemsa, etc.). Elles sont assez difficiles à voir, exigent un examen attentif, un très bon éclairage, une mise au point rigoureuse.

Ce sont des granulations bleu-foncées, presque noires, tantôt fines et abondantes, tantôt plus grosses et moins nombreuses.

Elles sont réparties d'une façon égale, ou bien disposées en cercle vers la périphérie du globule. Elles peuvent être associées à un noyau (fig. 3, planche I). On ne doit les confondre, ni avec les granulations basophiles métachromatiques des globules blancs, ni avec les granulations vitales que nous décrivons plus loin.

Rencontré dans les *grandes anémies* et les *leucémies*, le globule rouge à granulations basophiles est très fréquent dans le *saturnisme* confirmé et dans le *saturnisme latent*.

On s'est demandé si le nombre des globules rouges à granulations basophiles était proportionnel au degré d'intoxication. Les deux opinions opposées ont été soutenues. En réalité il semble bien, comme Sabrazès l'a montré expérimentalement, qu'il y a une divergence fréquente entre le degré d'imprégnation de l'organisme par le plomb, et le nombre de globules granuleux rencontrés dans le sang : on peut en trouver aisément chez tel ouvrier travaillant dans le plomb, mais cliniquement sain ; et ne pas en trouver, ou très peu, chez tel autre présentant des accidents caractéristiques, par exemple une colique de plomb. Ce fait explique peut-être que quelques auteurs aient pu ne pas reconnaître l'existence ou l'intérêt des globules granuleux chez les saturnins.

Nous avons, avec le professeur F. Heim, montré l'intérêt de la recherche de ces éléments pour déceler dès son début ce que nous avons désigné sous le nom de *présaturnisme*, c'est-à-dire l'imprégnation par le plomb qui n'est encore accompagnée ni d'accidents, ni de symptômes décelables cliniquement (*Assoc. franç. pour l'avancement des Sciences*, Congrès de Clermont, août 1908, et *Acad. de Méd.*, 8 déc. 1 08).

3° *G. R. à granulations vitales.* — Nous avons vu qu'il ne faut pas confondre les granulations basophiles, que nous venons de décrire, avec une autre variété de granulations. Les globules rouges qui sont chargés de ces dernières sont désignés parfois aussi sous le nom d'hématies granuleuses. Il convient, pour éviter toute confusion, de préciser, en employant l'expression d'*hématies à granulations vitales*.

Elles diffèrent essentiellement des précédentes par la technique de leur recherche, par leur aspect, par leur fréquence, par les circonstances de leur apparition dans le sang.

Comme leur nom l'indique, elles ne se montrent que dans le sang vivant, c'est-à-dire dans le sang coloré à l'état frais.

La technique de leur recherche est donnée en détails dans l'étude des ictères hémolytiques.

Les granulations vitales sont parfois punctiformes, mais le plus souvent elles ont l'aspect de bâtonnets plus ou moins rapprochés et enchevêtrés : elles paraissent alors unies par un fin réseau.

En raison de cet aspect, Sabrazès a proposé de désigner les globules qui en sont chargés sous le nom d'*hématies-granulo-réticulo-filamenteuses* (figure 2, planche I).

Elles sont nombreuses chez le fœtus et le nouveau-né. Elles sont rares chez l'adulte à l'état normal (environ deux pour mille hématies).

A l'état pathologique, les hématies à granulations vitales sont particulièrement fréquentes dans les *ictères hémolytiques congénitaux* ou *acquis* (jusqu'à 60 p. 100 hématies), et dans les différentes *anémies* (*a. post hémorragiques*, *a. pernicieuses*, *a. saturnine*, etc.).

On considère généralement les hématies à granulations vitales comme des globules jeunes. Quant à leur degré de parenté avec les hématies granuleuses, c'est un problème auquel on a donné des solutions différentes, et qui ne paraît pas définitivement tranché.

4° *Globules rouges nucléés.* — Ces éléments, dont nous verrons l'importance, en particulier dans l'étude des *anémies pernicieuses* et des *leucémies*, présentent trois variétés.

a) Le *normoblaste* est le globule rouge nucléé que l'on rencontre de beaucoup le plus souvent dans le sang ; c'est la variété la plus caractéristique et la plus facile à reconnaître ; c'est lui que nous décrirons tout d'abord (fig. 3 et 4, planche I).

L'ensemble de l'élément (protoplasma et noyau) a souvent les dimensions d'un globule rouge ordinaire, parfois un diamètre supérieur. Son protoplasma, chargé d'hémoglobine, est coloré exactement comme le protoplasma des globules rouges voisins.

Mais il renferme en outre un noyau tout à fait caractéristique. Ce noyau est d'ordinaire au centre, à contours très nets, régulièrement arrondi. Ce qui le caractérise surtout, c'est l'*intensité de la coloration*. Beaucoup plus foncé que tous les autres éléments, plus foncé en particulier que les noyaux des globules blancs, il attire tout de suite l'attention, il se détache nettement sur un ensemble moins coloré : c'est un *noyau en tache d'encre*, suivant l'expression classique et parfaitement justifiée.

Ce noyau, d'ailleurs, peut se diviser, et le normoblaste renferme un

élément étranglé en son milieu, parfois même deux, trois, quatre noyaux isolés ou en contact, mais toujours avec cette intensité de teinte qui permet de les reconnaître aussitôt.

D'autre part, le noyau, au lieu d'être central, peut être plus ou moins périphérique. Parfois il vient au contact de l'un des bords, parfois même il le dépasse, donnant l'impression d'être expulsé. Il arrive aussi, mais rarement, de trouver dans le sang des noyaux de normoblastes complètement expulsés et libres, sans protoplasma.

b) Le *microblaste* a un ou plusieurs noyaux punctiformes, qui sont aussi très fortement teintés. L'élément dans son ensemble est généralement plus petit qu'un globule rouge normal.

c) Le *mégaloblaste* a un noyau très grand, arrondi ou ovale. Il occupe parfois presque tout l'élément, de telle sorte que l'on ne voit autour de lui qu'une mince couche de protoplasma. Mais, à la différence des précédents, le noyau est peu coloré, et parfois même sa teinte se confond presque avec celle du protoplasma périphérique.

A l'état physiologique, les globules rouges à noyau se trouvent dans la *moelle osseuse* en activité, moelle rouge du fœtus, de l'enfant, de l'animal jeune, et moelle de l'adulte au niveau des os plats et courts.

On en trouve aussi dans le *sang du fœtus, et du nouveau-né* aux premiers jours de la vie.

Rappelons enfin que certains animaux, en particulier les *batraciens* et les *oiseaux, n'ont que des globules rouges à noyau :* il y a là un moyen commode de les étudier. Mais ils diffèrent sensiblement de ceux de l'homme par leur aspect.

A l'état pathologique, les globules rouges nucléés se rencontrent rarement dans le sang. Nous les trouverons dans les *leucémies*, et surtout dans la *leucémie myéloïde*, dans le *purpura*, dans l'*érythrémie* ou *maladie de Vaquez*, dans l'*anémie pseudo-leucémique infantile.*

Parmi les infections aiguës, la plupart peuvent, exceptionnellement et dans les formes particulièrement graves, entraîner le passage de quelques rares globules rouges nucléés dans le sang. Il en est une, par contre, dans laquelle on les trouve nombreux et constants, c'est la *variole.*

Ils se montrent également dans les *grandes anémies.* Lorsqu'une anémie descend à 2.000.000 de globules rouges, il est à peu près constant de voir apparaître dans le sang des globules rouges à noyaux. La cause de l'anémie importe peu : hémorragie abondante ou petites hémorragies répétées, anémie pernicieuse symptomatique de cancer, d'infection, d'intoxication, ou anémie pernicieuse essentielle. C'est l'intensité même de l'anémie qui semble provoquer le passage des glo-

bules rouges nucléés dans le sang, indépendamment de la cause qui l'a produite. On voit donc que, lorsque l'on parle de globules rouges nucléés chez les cancéreux, les syphilitiques, les tuberculeux, etc., cette façon trop résumée de présenter les faits est inexacte. On omet de citer la cause intermédiaire, l'anémie : un syphilitique, un cancéreux, sans anémie, n'a pas dans son sang de globules rouges nucléés.

Il est cependant une exception particulièrement intéressante, c'est *l'intoxication saturnine* (fig. 3, planche I). Sans doute le saturnisme peut provoquer, nous le verrons, une anémie grave avec la formule classique de l'anémie pernicieuse. Mais il présente cette particularité d'être la seule intoxication qui entraîne parfois le passage de globules rouges nucléés dans le sang *avant toute anémie.*

Globules blancs ou leucocytes.

Par E. Agasse-Lafont.

Les globules blancs du sang doivent être envisagés à trois points de vue : leur nombre total ; la proportion de chacune de leurs variétés ; la présence ou l'absence d'éléments anormaux.

I. — Le nombre des globules blancs.

État normal. — A l'état normal, le sang renferme en moyenne 6.000 G. B. par millimètre cube.

Ne nous arrêtons pas aux légères divergences des renseignements fournis par les auteurs à ce sujet : peu nous importe, au point de vue pratique, quelques centaines en plus ou en moins.

Mais ce qui est autrement utile à constater, c'est leur proportion relativement aux G. R. Ceux-ci étant au nombre de 5.000.000 par millimètre cube, la proportion est de 6.000/5.000.000, soit 1/833.

Ce qui revient à dire que, dans une préparation de sang normal, on voit *en moyenne* 1 *G. B. pour environ* 800 *globules rouges ;* que donc les premiers sont très rares par rapport aux seconds, et qu'il faut parfois explorer deux à trois champs de microscope avant d'en découvrir un seul.

Numération des globules blancs. — Cette remarque est importante, car elle nous montre que ce nombre des globules blancs peut être apprécié de deux façons différentes. D'abord au moyen des appareils, hématimètres ou compte-globules, dont nous avons parlé. Mais

aussi par l'examen des lames de sang sec, qui permet de vérifier aisément si le résultat que l'on a trouvé répond ou non à la réalité. Ce contrôle évite de grossières erreurs, en particulier des erreurs de calcul, qui ne sont pas rares quand l'hématimètre seul est employé.

Variations pathologiques. — Les variations pathologiques du nombre total des globules blancs constituent, tantôt un simple symptôme d'importance variable, mais généralement secondaire, tantôt un élément capital et qui est un des caractères essentiels de la maladie *(leucémies)*. Nous les étudierons plus loin.

II. — Proportion de chaque variété de globules blancs. (formule leucocytaire.)

Importance de la formule leucocytaire. — Lorsque l'on est renseigné sur le nombre total des globules blancs par millimètre cube, on doit, poussant plus loin l'analyse, déterminer la *formule leucocytaire*, c'est-à-dire la *proportion de leurs différentes variétés.*

La simple inspection d'une lame de sang coloré montre en effet que les globules blancs présentent entre eux des différences morphologiques assez grandes, qui peuvent être ramenées à quelques types nettement définis. Or, la proportion de ces différents types n'est pas laissée au hasard. Sensiblement la même chez tout individu normal, elle présente aussi, dans un grand nombre de maladies, des variations identiques pour une affection donnée.

On voit donc qu'il est du plus grand intérêt de connaître la formule leucocytaire normale, et ses variations pathologiques.

Les trois grandes variétés de G. B. — On divise d'ordinaire les globules blancs en de nombreuses variétés. Nous n'envisagerons d'abord que les grandes divisions, suffisantes pour la pratique, et nous établirons ainsi une *formule leucocytaire simplifiée.*

Examine-t-on les globules blancs d'une préparation de sang, colorée par une méthode quelconque, on est immédiatement frappé de ce fait que les uns ont un *noyau unique*, arrondi, ovale, ou allongé ; que les autres, au contraire, ont *plusieurs noyaux* indépendants, ou bien un noyau avec des *étranglements multiples*, qui le divisent en deux ou plusieurs segments juxtaposés.

Les premiers sont des *mononucléaires ;* les seconds sont des *polynucléaires*, expression qui s'applique, on le voit, non seulement aux glo-

bules blancs qui ont plusieurs noyaux, mais encore à ceux dont le noyau, quoique unique, est profondément divisé.

Il arrive, d'ailleurs rarement, de rencontrer quelques éléments dont le noyau, un peu plus allongé et plus étroit que celui du mononucléaire, n'a pas les étranglements nets du noyau du polynucléaire typique. Suivant qu'il se rapproche davantage de l'un ou de l'autre, on le range dans la première catégorie ou dans la seconde, ou bien, on en fait une variété spéciale, *la forme intermédiaire ou de passage.*

L'existence de ces formes de passage, et l'impossibilité de mettre une démarcation absolue entre mononucléaires et polynucléaires, s'expliquent fort bien, car les polynucléaires dérivent des mononucléaires par allongement, étranglement et division du noyau.

Mais, en outre de ces deux variétés, un examen attentif permet d'en découvrir une troisième. Si l'on examine sur une préparation *colorée à l'hématéine-éosine*, en changeant plusieurs fois le champ, un assez grand nombre de G. B., au moins une centaine, on constate que le protoplasma de tous les éléments se montre tantôt incolore, tantôt teinté *uniformément* d'une couleur plus ou moins violette ou rosée. Mais on finit cependant par rencontrer un G. B. dont le protoplasma est très franchement rouge : une exacte mise-au-point montre que cette teinte est due à un grand nombre de granulations, d'un rouge très vif, très nettement arrondies, plus ou moins rapprochées les unes des autres. Parfois les granulations sont essaimées autour du noyau, espacées, comme si l'élément avait éclaté. C'est là un globule blanc *éosinophile*, ainsi désigné parce que son protoplasma renferme des granulations qui ont une grande affinité pour l'éosine, par laquelle elles sont fortement teintées.

Nous compléterons plus loin ces caractères de l'éosinophile dans l'étude des éosinophilies (voir p. 204).

Recherche de la formule leucocytaire. — Nous sommes maintenant en état d'établir la formule leucocytaire. La technique en est des plus simples. Le but que l'on se propose est de déterminer combien, sur 100 G. B., il y a de polynucléaires, de mononucléaires, d'éosinophiles.

On examine la préparation avec l'objectif à immersion, on parcourt le nombre de champs nécessaires, et l'on fait le pointage de chacune des variétés d'éléments. Quand on est arrivé à un total de 100, on regarde par quels nombres chacune d'elles se trouve représentée, et la formule est établie.

Il n'est pas douteux que si l'on compte plusieurs centaines, et si l'on

prend la moyenne, le résultat est plus précis. Si, par contre, on s'arrête au-dessous de 100, pour multiplier dans la proportion voulue les résultats trouvés, on risque de n'avoir qu'une notion approximative. En effet, les différentes variétés de G. B. sont assez inégalement réparties dans les préparations.

Il est bon de savoir aussi que les G. B., plus volumineux que les G. R., sont entraînés en partie vers les bords et l'extrémité de la préparation : c'est là que l'on pourra le plus rapidement les compter.

Formules leucocytaires simplifiées normales de l'adulte et de l'enfant. — Le sang d'un adulte normal, en dehors de la période digestive (voir p. 201), présente la formule leucocytaire que voici :

Polynucléaires	66
Mononucléaires	33
Éosinophiles	1
	100

Les variations physiologiques en sont minimes : le nombre des polynucléaires peut descendre à 60 ou monter à 70, celui des mononucléaires variant en sens inverse. Quant aux éosinophiles, ils dépassent rarement 2 ou 3 p. 100.

On peut donc résumer cette formule simplifiée de la façon suivante : *Le sang normal de l'adulte renferme* 2/3 *de polynucléaires pour* 1/3 *de mononucléaires ; quant aux éosinophiles, ils sont rares, de* 1 *à* 3 *p.* 100.

Chez le jeune enfant la formule leucocytaire normale est différente :

Polynucléaires	47
Mononucléaires	47
Éosinophiles	6
	100

Telle est la formule moyenne, qui, d'ailleurs, varie d'année en année, pour se rapprocher peu à peu de la formule de l'adulte.

Variations pathologiques. — Les variations pathologiques de la formule leucocytaire seront étudiées plus loin, avec les variations de nombre : ces deux altérations se trouvant généralement associées.

Les autres variétés de globules blancs. — La connaissance

des trois grands groupes de G. B. que nous avons étudiés, polynucléaires, mononucléaires, éosinophiles, pourrait à la rigueur suffire, sans que nous décrivions d'autres variétés, et sans que nous donnions d'autres détails.

Mais comme il est d'autres formes auxquelles les analyses hématologiques font des allusions courantes, nous allons en donner la description en quelques mots. Ces notions d'ailleurs seront le préambule utile à l'étude des G. B. anormaux.

Mononucléaires. — Si l'on considère quelques *mononucléaires*, on trouve facilement entre eux de grandes différences au point de vue de leurs dimensions totales, de l'intensité de coloration du protoplasma, du volume, de la forme et de la coloration du noyau.

Aussi subdivise-t-on les mononucléaires en trois variétés.

1° Le *lymphocyte* à peine plus gros qu'un globule rouge. Son noyau est généralement très foncé, quelle que soit la méthode de coloration employée. Ce noyau, qui occupe presque tout l'élément, est arrondi, mais souvent aplati ou présentant une encoche en un point. Le protoplasma forme autour du noyau une bandelette étroite, parfois à peine visible, qui se colore généralement assez fortement, en particulier par l'éosine. On ne le confondra pas avec une variété de globule rouge nucléé, le normoblaste (voir p. 18) : les deux noyaux offrent une certaine ressemblance, mais le normoblaste a un protoplasma encore plus fortement teinté par l'éosine, et surtout plus étendu.

La proportion des lymphocytes est assez variable dans le sang normal et pathologique.

Sauf leur augmentation énorme dans la *leucémie lymphatique*, les causes de leurs variations de nombre sont encore mal déterminées.

2° Le *grand mononucléaire*, à noyau volumineux, généralement ovale et assez peu coloré ; à protoplasma étendu, à peine coloré, souvent presque invisible, que l'on devine plus qu'on ne le voit.

3° Entre le grand mononucléaire et le lymphocyte on peut décrire une forme intermédiaire, sous le nom de *mononucléaire moyen*.

Polynucléaires. — Quant aux *polynucléaires*, on en décrit trois espèces, caractérisées par une particularité de leur protoplasma. Le *protoplasma de tout polynucléaire est granuleux*. Mais leurs granulations ont des affinités différentes pour les matières colorantes, et se divisent, à ce point de vue, en trois variétés.

Certaines granulations se colorent par l'éosine : ce sont les *granulations éosinophiles*, dont nous avons déjà parlé.

D'autres granulations n'apparaissent qu'avec les bleus basiques (thionine, bleu polychrome, etc.) : ce sont les *granulations basophiles*.

Enfin, un troisième groupe de granulations n'est pas mis en évidence par les colorants ordinaires, acides ou basiques. On ne les colore et on ne les voit qu'avec un colorant neutre, tel que le triacide. Ce sont les *granulations neutrophiles.*

A chaque groupe de granulations correspond une variété de polynucléaire :

1° Le *polynucléaire à granulations éosinophiles,* que nous avons étudié (voir p. 22).

Nous avons vu qu'il y en a, dans le sang normal, de 1 à 3 p. 100 chez l'adulte, de 5 à 6 p. 100 chez le jeune enfant.

2° Le *polynucléaire à granulations basophiles.* Les grains sont petits, assez irréguliers de forme et de distribution. En outre, ils sont *rougeâtres,* quoique colorés par une matière colorante bleu. Ce sont donc, pour employer l'expression réservée à cette propriété de prendre une teinte différente de celle du colorant, des *granulations métachromatiques.*

Ils sont rares : on en trouve à peine 1 pour 200 globules blancs.

3° Le polynucléaire à *granulations neutrophiles,* dont les grains sont petits, nombreux, pressés les uns contre les autres, colorés en violet-rouge par le triacide. Ces polynucléaires sont évidemment de beaucoup les plus nombreux, constituant la presque totalité des polynucléaires, 65 à 66 pour 100 G. B.

Il convient de remarquer que les colorants synthétiques, tels que le *liquide de Tribondeau,* mettent en évidence ces trois variétés de granulations, éosinophiles, basophiles et neutrophiles, sur une même préparation.

III. — Globules blancs anormaux.

Une dernière question se pose à propos des globules blancs d'un sujet. Y a-t-il ou non dans son sang des G. B. anormaux ?

On a trouvé dans le sang, au cours des états pathologiques, et particulièrement des leucémies, de nombreuses variétés de globules blancs, différant plus ou moins profondément des éléments normaux que nous venons de décrire. Leur étude présente un grand intérêt, aussi bien au point de vue de l'histogénèse que de la pathogénie de ces affections. Mais elle est extrêmement complexe, et soulève d'ailleurs de nombreux problèmes qui sont loin d'être élucidés.

Aussi, allons-nous nous contenter d'indiquer ce qu'il est indispensable de savoir, et d'étudier ensuite celles de ces formes qui doivent être pratiquement connues.

Sous l'influence des perturbations produites par les causes morbides, on conçoit que, l'hématopoïèse étant plus ou moins profondément troublée, il puisse anormalement passer dans le sang :

1) Des *formes primordiales*, cellules non encore différenciées ;

2) Des *cellules-mères* des espèces leucocytaires, qui normalement ne doivent quitter à aucun moment les organes hématopoïétiques ;

3) Des *formes leucocytaires trop jeunes*, mais ayant déjà des caractères permettant de reconnaître l'élément adulte qu'elles auraient constitué ;

4) Enfin des éléments plus ou moins profondément *dégénérés*.

Dans chacun de ces groupes, plusieurs variétés d'éléments anormaux du sang ont été décrits.

Nous envisagerons seulement :

Les *myéloblastes ;*

Les *myélocytes granuleux :* on les désigne souvent sous le nom simplifié de *myélocytes ;*

Les *globules blancs à granulations iodophiles ;*

Les *globules blancs à granulations graisseuses soudanophiles ;*

Les *cellules d'irritation.*

Myéloblastes. — La nomenclature, en hématologie, est extrêmement riche et parfois confuse : les mêmes éléments sont désignés sous des noms divers. D'autre part, les auteurs appliquent souvent le même nom à des éléments différents. Ces divergences s'expliquent en particulier par la multiplicité des théories sur l'origine et l'évolution des globules du sang.

On désigne généralement sous le nom de *myéloblastes* des cellules de la moelle osseuse, desquelles dérivent les myélocytes granuleux que nous décrivons plus loin, ces derniers devenant eux-mêmes les polynucléaires du sang normal.

A l'état normal les myéloblastes restent cantonnés dans la moelle osseuse. A l'état pathologique, ils peuvent passer dans le sang. Ce sont des éléments volumineux, mononucléés, ayant un protoplasma légèrement basophile. Ce protoplasma renferme des granulations azurophiles, abondantes, que l'on met en évidence par les colorants synthétiques (voir p. 25).

Myélocytes. — Qu'est-ce qu'un myélocyte ? Rien de plus facile à saisir, en se basant sur les deux constatations suivantes, qui résument les notions que nous avons données.

A l'état normal, tout polynucléaire a des granulations éosinophiles, neutrophiles ou basophiles.

Au contraire, à l'état normal également, aucun mononucléaire du sang circulant ne renferme ces granulations.

Or, un myélocyte est précisément un mononucléaire granuleux.

Ce que nous avons dit des granulations des polynucléaires (voir p. 25), on peut l'appliquer exactement aux myélocytes. La seule différence est dans le noyau.

Il y a donc aussi trois variétés de myélocytes :

Le *myélocyte à granulations éosinophiles*, mises en évidence par la coloration à l'éosine.

Le *myélocyte à granulations basophiles*, colorées en rouge-brun par les bleus basiques.

Le *myélocyte à granulations neutrophiles*, que le triacide permet de voir.

Quand il y a de la myélocytose, c'est-à-dire quand les myélocytes apparaissent dans le sang, ces éléments s'y montrent en général à peu près dans les mêmes proportions que les variétés correspondantes de polynucléaires, c'est-à-dire que les myélocytes neutrophiles sont les plus nombreux, les éosinophiles rares, les basophiles exceptionnels.

La myélocytose sanguine se montre dans les *grandes anémies*, dans les *purpuras*, dans les *infections graves*, dans les *affections de la moelle osseuse*.

Elle est constante et précoce dans la *variole*.

Elle est, nous le verrons, un des caractères importants de la *leucémie myéloïde*.

Globules blancs à granulations iodophiles. — Ces éléments sont mis en évidence par la technique suivante. Une goutte de sang est étalée sur lame et séchée à l'air ; sans fixation préalable, on expose cette lame aux émanations dégagées, à la *température ambiante*, par des cristaux d'iode mis dans un flacon à large ouverture, ou dans un godet de porcelaine. Après quinze minutes, la coloration est suffisante. On monte la préparation en la recouvrant d'une goutte de solution saturée de sucre ordinaire (saccharose) dans l'eau, puis d'une lamelle. On l'examine avec un grossissement fort.

Les globules rouges apparaissent jaune-bruns. Les globules blancs sont *très pâles*. Certains d'entre eux, dont le noyau est à peine visible, renferment des granulations brun-acajou : ce sont les *leucocytes iodophiles*.

La nature de ces granulations est inconnue.

Le sang normal n'en renferme pas.

On les rencontre dans la plupart des *infections*, dans les *grandes anémies*, dans le *coma diabétique*, et surtout dans les *septicémies* et

les *suppurations*. Les leucocytes iodophiles peuvent y être nombreux et atteindre la proportion de 50 p. 100.

Globules à granulations graisseuses soudanophiles. — Les globules du sang peuvent présenter des granulations graisseuses, que l'on met en évidence par une matière colorante spéciale, le *Soudan III*.

Différentes techniques ont été proposées. On peut adopter la suivante, facile à appliquer. Fixer la lame de sang par les vapeurs de formol ; colorer avec une solution de Soudan III dans l'alcool à 70° (solution à 0,25 pour 100) ; laver rapidement à l'eau ; colorer le fond au bleu de méthylène ; monter dans la glycérine.

Les granulations soudanophiles sont colorées en rouge-orange.

A l'état normal quelques éléments mononucléés peuvent présenter des granulations soudanophiles. Elles sont très rares dans les polynucléaires.

A l'état pathologique les divers globules blancs peuvent en présenter : les granulations y sont tantôt clairsemées, tantôt très nombreuses.

Il semble que le nombre des leucocytes soudanophiles mesure l'intensité des processus toxi-infectieux, surtout dans les formes suppuratives. Dans la période de résolution de la pneumonie, le taux de ces éléments peut monter à 80 et 90 p. 100.

Cellules d'irritation. — Ces éléments, encore appelés *cellules de Türck*, sont des globules blancs caractérisés par ce fait que leur protoplasma est extrêmement basophile, de telle sorte que, sur les préparations colorées par les bleus basiques, le noyau peut être plus clair que le protoplasma, ou avoir la même teinte que lui : dans ce dernier cas il est parfois difficile à distinguer.

S'agit-il de cellules spéciales, ou de leucocytes quelconques, auxquels des lésions dégénératives impriment un sceau particulier ? La deuxième hypothèse est la plus vraisemblable.

On les trouve surtout dans les affections qui lèsent plus ou moins les organes hématopoïétiques : aussi ces cellules accompagnent généralement les myélocytes, au cours des *leucémies*, des *anémies pernicieuses*, des *septicémies*. Leur proportion moyenne est de 1 à 5 p. 100 globules blancs.

On évitera de les confondre avec les *cellules plasmatiques* ou *plasmacelles*, qui sont des cellules du tissu conjonctif, ayant aussi un protoplasma fortement basophile. Leur noyau est souvent excentrique, et présente un réseau chromatique rayonné. Ces éléments sont plus

rares que les précédents dans le sang, et ne se trouvent guère que dans les *leucémies* et les *anémies pernicieuses*. Mais il semble que l'on a souvent pris pour des cellules plasmatiques des cellules d'irritation, d'où la mention assez fréquente que l'on en fait dans les recherches hématologiques.

Plaquettes sanguines.

Par Ph. Pagniez.

La plaquette sanguine, ou hématoblaste, est le troisième élément du sang. En raison de son altérabilité on a longtemps discuté sur son existence même. Elle n'est plus en question aujourd'hui.

Un des meilleurs moyens de se rendre compte de l'existence des plaquettes et de leur importance numérique est de les observer dans un sang incoagulable, comme le sang oxalaté ou le sang citraté. Dans une solution d'oxalate de potasse à 2 p. 100 dans l'eau distillée, recueillons du sang par ponction de la veine, de façon à mélanger 9 parties de sang à une partie de solution. Ce sang oxalaté à 2 p. 100 est incoagulable. Abandonné sur la table dans un tube il se sépare assez rapidement, en quelques heures, en deux couches, une inférieure de globules rouges, une supérieure de plasma qui est jaune-blanchâtre et absolument trouble. Le trouble est dû à la présence de quelques globules rouges qui n'ont pas encore sédimenté, de leucocytes, et d'innombrables petits éléments qui sont les plaquettes. L'importance du trouble, la quantité formidable de plaquettes que révèle dans ce plasma l'examen microscopique donnent une bonne idée de l'importance des plaquettes.

Cette technique est parfaitement suffisante pour une étude numérique et fonctionnelle des plaquettes. Pour en préciser la morphologie il a fallu des procédés plus délicats, tel celui qu'ont décrit Achard et Aynaud, qui consiste à recueillir le sang au moyen d'une canule paraffinée dans un tube paraffiné et à faire l'examen au microscope en goutte pendante sur platine chauffante. Dans ces conditions qui évitent la coagulation sans addition d'aucune substance au sang, les plaquettes ont un aspect tout à fait spécial, en bâtonnets un peu ovalaires, fortement réfringents, réfractant la lumière et d'une longueur de 2 à 3 μ, mais pouvant atteindre celle d'une hématie. Cette forme, qui correspond, suivant toute vraisemblance, à celle des plaquettes du sang circulant, fait facilement place à des formes plus habituelles, celles de petits corps réfringents, plus ou moins arrondis

dont les dimensions sont dans les 2 à 3 μ. C'est sous ce dernier aspect qu'on observe les plaquettes des sangs incoagulables oxalaté, citraté, etc. C'est sous un aspect analogue que se présentent les plaquettes du sang qu'on examine simplement entre lame et lamelle, suivant la technique qui a servi à Hayem dans ses beaux travaux sur ce sujet. Mais dans ces conditions les plaquettes s'altèrent bientôt en s'incorporant au réseau de fibrine.

En ajoutant à la goutte de sang un peu d'un colorant dit vital, comme le bleu brillant de crésyl, on obtient de très belles préparations, les plaquettes étant colorées en bleu-violet et apparaissant ainsi facilement dans les mers et lacs plasmatiques.

Sur les lames de sang étalé et desséché les plaquettes peuvent facilement être mises en évidence par nombre de colorants, en particulier par ceux qui sont dérivés de la méthode de Romanowsky, comme le Leishman, le Giemsa et le Tribondeau. Ici, les plaquettes apparaissent comme de petits éléments arrondis, beaucoup plus petits que les globules rouges, souvent groupés en amas. Une partie centrale est constituée par la réunion de petits grains d'un violet rougeâtre, quelquefois disposés en cercle ou en demi-cercle; la partie périphérique est teintée de gris-bleu très pâle et limitée par un contour plus ou moins net.

Le nombre des plaquettes du sang est d'environ 250.000 par millimètre cube. Pour faire la numération des plaquettes il faut recourir à des techniques délicates, en dehors desquelles tout n'est qu'approximation très hasardée. L'appréciation du chiffre des plaquettes par l'examen d'une simple goutte, ou d'une lame de sang, ne peut jamais permettre de conclusions fermes, sauf dans le cas d'énorme diminution ou de disparition des plaquettes.

Une des meilleures *techniques* actuelles de *numération* est celle d'Aynaud. On en trouvera la formule dans les traités spéciaux. Son principe est de numérer dans une dilution étendue citratée et formolée, plaquettes et globules rouges et d'établir la proportion des premières par rapport aux seconds. Une numération usuelle de sang donne le chiffre absolu des globules rouges et dès lors celui des plaquettes par simple calcul.

Cette technique a l'inconvénient de nécessiter une prise de sang dans la veine, ce qui rend difficile les numérations en série.

J'ai montré avec Mouzon qu'on pouvait faire d'excellentes numérations de plaquettes en se servant du sang recueilli au doigt par simple piqûre. Aussitôt après piqûre le doigt est immergé dans quelques centimètres cubes de liquide de Marcano. Quelques gouttes de sang ainsi recueillies suffisent à donner une émulsion dans laquelle les plaquettes

sont admirablement conservées et sans agglutination. Une numération dans la chambre de l'hématimètre donne la proportion des plaquettes par rapport aux globules rouges, comme dans la technique indiquée ci-dessus. Une numération de globules rouges faite suivant la technique usuelle permet alors très facilement de calculer le chiffre absolu des plaquettes.

Variations numériques. — Les plaquettes sanguines peuvent présenter d'importantes modifications de nombre, relevant des causes les plus variées. Hayem a depuis longtemps indiqué les conditions dans lesquelles se produisent ces variations. Les recherches contemporaines ont dans l'ensemble confirmé ses beaux travaux, mais l'adoption de techniques plus précises, en particulier celles que je viens de mentionner ont permis d'apporter à ces déterminations une précision beaucoup plus grande.

Je ne retiendrai ici que les faits dûment établis par les techniques que je viens d'indiquer, laissant de côté les nombreux résultats enregistrés par des observateurs qui ont opéré avec des techniques sans rigueur et qui n'ont pu dès lors arriver qu'à des approximations très sujettes à caution. L'appréciation par examen sur lames ne saurait en particulier donner de renseignements qu'en cas de variations énormes du chiffre des plaquettes.

Il est probable qu'il existe des variations physiologiques et que la digestion, en particulier, s'accompagne d'une augmentation de nombre, mais j'aurai exclusivement en vue ici les variations pathologiques. Celles-ci peuvent se faire dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution.

L'*augmentation* se voit dans les états les plus variés. Elle est de règle dans la plupart des maladies infectieuses, au voisinage ou au moment de la crise ; il en est ainsi dans la pneumonie, la rougeole, la scarlatine, l'érysipèle. On trouve aussi des chiffres élevés chez les porteurs de tœnias, les anémiques à type chlorotique, les suppurants, les tuberculeux, les cancéreux, etc. Dans ces divers cas les plaquettes peuvent passer de 250.000 à 400.000, à 500.000, plus encore.

Après les pertes de sang, les saignées, le chiffre des plaquettes s'élève ainsi que l'a établi depuis longtemps Hayem qui a longuement étudié cette *crise hématoblastique*.

La *diminution* s'observe au cours du jeûne prolongé, chez les cirrhotiques. Elle est constante au cours de la fièvre typhoïde qui se différencie tout à fait à ce point de vue des autres maladies infectieuses. Le chiffre moyen des plaquettes y tombe à 150.000, 100.000, moins encore.

Une autre maladie infectieuse donne lieu à une diminution beaucoup plus considérable. C'est la spirochétose ictérigène. J'ai montré que dès le début de cette infection, avant même l'apparition de l'ictère, les plaquettes subissaient une énorme diminution qui peut amener leur chiffre aux environs de 10.000 et moins encore.

Il n'y a que deux autres types morbides actuellement connus comme susceptibles de donner d'aussi énormes abaissements ; certains purpuras et l'anémie pernicieuse à forme aplastique. Mais alors que dans le purpura la diminution, comme dans la spirochétose ictérigène n'est habituellement que transitoire, dans l'anémie aplastique elle est durable et constitue un signe à ajouter à tous ceux qui traduisent la mort du sang et indiquent la gravité de la maladie.

Je signalerai enfin que dans le choc anaphylactique, les plaquettes disparaissent du sang, en même temps que les leucocytes subissent une énorme diminution de nombre.

Indépendamment des variations numériques, on peut voir dans certains états des *modifications morphologiques*. On a constaté l'existence de plaquettes géantes dans des cas d'anémie ancienne, certaines cachexies (Hayem), la leucémie, en particulier la leucémie myéloïde (Hayem, Dominici, Ménétrier et Aubertin).

Rôle physiologique. — Les plaquettes sanguines des mammifères jouent un rôle considérable dans la coagulation (voir ce chapitre). M. Hayem l'avait déjà établi en montrant que les filaments du réseau de fibrine, dont on observe la formation entre lame et la lamelle, partent des plaquettes. Les recherches contemporaines, en particulier celles que j'ai poursuivies avec Le Sourd, celles de Bordet et Delange ont confirmé et précisé ce rôle essentiel des plaquettes. Bordet a montré spécialement qu'elles fournissaient un des constituants du fibrin-ferment. Je rappelle que la rétraction du caillot sanguin est fonction de la présence des plaquettes dans les mailles de la fibrine. Aussi, l'irrétractilité du caillot se produit-elle quand les plaquettes sont absentes ou altérées, et l'existence de ce phénomène doit avant tout faire penser à quelques modifications des plaquettes. En effet, les irrétractilités qui seraient dues à une altération du fibrinogène paraissent devoir être infiniment plus rares.

Indépendamment de leur rôle si important dans la coagulation, les plaquettes en exercent très probablement d'autres.

On a fait remarquer qu'au cours des maladies infectieuses le plaquettes augmentent, surtout pendant la période où s'établit l'immunité ; il est possible que ces éléments soient les agents vecteurs de

quelque substance défensive, agglutinine, antitoxine, ou autre. Ces hypothèses ne sont pas purement gratuites, car l'expérimentation (Gruber et Futaki, Otolenghi, etc.), a établi que les plaquettes peuvent être la source de certaines substances bactéricides. D'autre part, Govaerts a insisté sur le rôle des plaquettes dans les septicémies comme agents de guérison par le mécanisme de l'agglutination. Il s'agit là d'une manifestation d'une propriété plus générale que Govaerts a désignée sous le nom de fonction antixénique.

Dans un autre ordre d'idées, nous avons établi, L. Le Sourd et moi, que les plaquettes fournissent un produit hypotenseur d'une activité remarquable et qu'il existe un certain rapport entre le taux de la tension artérielle et la quantité des plaquettes du sang.

On voit que l'action des plaquettes à l'état de santé et au cours des maladies paraît s'exercer dans des sens très différents et que toute cette physiologie fort intéressante mérite de retenir l'attention.

L'*origine* des plaquettes n'est pas encore parfaitement déterminée. Il est certain qu'elles constituent un élément autonome du sang et qu'elles ne dérivent ni des globules blancs, ni des globules rouges. Leur origine dans la moelle osseuse et en particulier aux dépens des mégacaryocytes du tissu médullaire, soutenue par Wright et par Ogata, me paraît très vraisemblable.

La rate joue peut-être un rôle dans la formation des plaquettes, par une action à distance sur la moelle osseuse. Elle exerce en tout cas un rôle indiscutable de destruction sur les plaquettes. Dans certaines maladies, la fièvre typhoïde en particulier, on peut voir dans la pulpe splénique des macrophages bourrés de plaquettes.

On vient de voir que les plaquettes ne sauraient être considérées comme dérivant des globules rouges. Inversement, elles ne peuvent être retenues comme des « hématoblastes » à proprement parler ; elles ne constituent certainement pas un élément formateur de globules rouges. De nombreux arguments que je ne puis détailler ici parlent contre cette manière de voir. Hématies, leucocytes, plaquettes sont trois éléments du sang, ayant chacun son entière indépendance et sa physiologie propre.

Telle est du moins notre opinion et celle de la plupart des auteurs. Nous devons rappeler cependant qu'Hayem soutient une théorie opposée pour laquelle il trouve surtout des arguments dans l'étude du sang des ovipares.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU SANG

Coagulation du sang.

Par Ph. Pagniez.

La question de la coagulation du sang est certainement une de celles qui ont en physiologie suscité le plus de recherches et la littérature qui la concerne est d'une richesse exceptionnelle. Cependant, chaque jour encore, de nouveaux travaux paraissent sur la coagulation. C'est dire que malgré une si formidable accumulation de documents, il n'y a pas de théorie définitive de la coagulation.

Ce n'est pas ici le lieu de passer en revue toute cette littérature, mais les données essentielles sur ce sujet sont maintenant dégagées et il est indispensable, comme préambule à un chapitre sur les troubles de la coagulation, de résumer en un exposé succinct les faits essentiels touchant la physiologie de la coagulation.

Le sang circulant chez l'homme ou l'animal normal reste parfaitement liquide. Sorti des vaisseaux il se coagule, c'est-à-dire qu'il se prend en une gelée solide ; au bout d'un certain temps ce caillot se rétracte et exsude un liquide, le sérum sanguin. Dans quelles conditions le sang se coagule-t-il ? Quels sont les phénomènes qui se passent pendant cette coagulation et quelles en sont les raisons ?

L'étude de la coagulation a été faite avant tout dans des récipients de verre où les diverses phases du phénomène sont faciles à observer. Si l'on recueille du sang dans un tube au moyen d'une canule introduite dans une artère chez l'animal, ou au moyen d'une aiguille à injection introduite dans une veine chez l'homme, on constate que ce sang maintenu à la température du laboratoire reste d'abord liquide, puis la partie

périphérique qui est en contact avec les parois du récipient se solidifie et le sang présente alors deux parties, une partie centrale liquide, un manchon périphérique solide. La prise en gelée va en augmentant et après un temps variable la masse entière est solidifiée et l'on peut retourner le tube sans qu'aucun liquide ne s'écoule plus. La coagulation est alors achevée, et la durée totale du phénomène a été de 5 à 8 minutes environ.

Pendant que s'accomplit cette coagulation, avec certains sangs un autre phénomène s'est déjà produit : la sédimentation d'une partie des globules rouges qui, sous l'influence de la pesanteur gagnent rapidement la partie inférieure du récipient. Il en résulte que quand la coagulation est achevée, le caillot présente deux parties distinctes : une partie inférieure rouge, une partie supérieure plus ou moins blanche, parce que dépourvue de globules. C'est à ce type de coagulation qu'on a donné le nom de *coagulation plasmatique.*

La *rétraction du caillot* s'effectue dans les heures qui suivent. La rapidité et l'importance de ce phénomène sont largement influencées par la température. Si l'on maintient le sang à 37°, la rétraction se fait rapidement et elle peut être achevée en une demi-heure ; si le sang est laissé à la température du laboratoire, la rétraction pourra n'être achevée qu'après plusieurs heures. A des températures plus basses le phénomène est encore plus lent et peut même manquer plus ou moins complètement. Quand la coagulation s'est faite suivant le type plasmatique, la rétraction est plus forte à la partie moyenne du caillot et celui-ci prend, après rétraction, l'aspect dit en poulie.

Les phénomènes de la coagulation et surtout de la rétraction sont largement influencés par l'état du verre dans lequel le sang a été recueilli. J'ai montré avec L. Le Sourd que pour se mettre à l'abri de toute cause d'erreur il est nécessaire de n'opérer que dans des tubes qui ont été remis à l'état de neuf par un flambage récent au rouge.

Lorsque le sang au lieu d'être recueilli dans du verre est maintenu dans une autre ambiance le phénomène peut subir d'importantes modifications. Si l'on isole une certaine quantité de sang dans un vaisseau entre deux ligatures, pourvu que la paroi intérieure du vaisseau ne soit pas lésée, le sang reste liquide. Si l'on recueille le sang dans un récipient paraffiné, le sang se conserve liquide, au moins pendant longtemps. Si le sang issu des vaisseaux passe dans une séreuse, il se coagule plus ou moins; s'il se répand dans les tissus il se coagule également: enfin, s'il coule dans une plaie il se coagule rapidement.

Par conséquent, le sang maintenu dans les vaisseaux, même s'il est immobile, ne se coagule pas, pourvu que sang et vaisseaux soient nor-

maux. Sorti des vaisseaux il subit le phénomène de la coagulation, mais celle-ci est plus ou moins rapide, plus ou moins complète suivant la nature des parois avec lesquelles le sang est en contact. S'il est maintenu dans un récipient dont la paroi ne se « mouille » pas, la coagulation est très retardée. Tout ceci, influence de la température, influence de la nature des parois, nous montre que la coagulation, phénomène d'apparence cadavérique, a les allures d'un phénomène vital. Et en fait la coagulation, quand on en étudie le mécanisme, est un phénomène d'ordre diastasique, dû à l'action d'un ferment. Je ne ferai que résumer rapidement tout ce qui a trait à ce côté de la question.

La coagulation est essentiellement la transformation de la partie liquide du sang, le plasma, en deux produits, l'un solide, la fibrine qui emprisonne les globules dans les mailles de son réseau, l'autre liquide, le sérum.,

On peut schématiser ainsi les phénomènes de la coagulation (Gley, *Traité de Physiologie*).

Sang dans les vaisseaux
plasma — *globules*
sérum — *fibrinogène*

Sang hors des vaisseaux (coagulé)
sérum — *caillot*
fibrine — *globules.*

La fibrine dérive d'un produit, d'une globuline qui existe à l'état dissous dans le plasma et qu'on appelle fibrinogène, fourni par le foie et se coagulant à la température de 56°. Quand le sang est sorti des vaisseaux ce fibrinogène se transforme en un produit solide, la fibrine, dont les filaments constituent la trame du caillot, trame emprisonnant les globules, et ce, sous l'influence d'un produit qui agit à la manière d'un ferment et qu'on appelle *fibrin-ferment*, ou *thrombine*, ou *plasmase*.

La coagulation est donc un phénomène dans lequel on doit considérer deux phases : une première qui consiste dans la production de la substance coagulante,et une seconde dans l'action de cette substance sur le fibrinogène. Ces deux phases doivent être bien connues pour comprendre le mécanisme des troubles sanguins dans certaines maladies de la coagulation que nous aurons à étudier.

Production de la substance coagulante. — Celle-ci, le *fibrin-ferment* ou *thrombine*, n'existe pas toute formée dans le sang circulant; elle se constitue après la sortie du sang des vaisseaux. Dans l'état actuel de la question on peut admettre que le fibrin-ferment dérive d'un produit préalable existant dans le plasma, fourni également par

le foie et auquel on a donné le nom de thrombogène. Le *thrombogène* donne la thrombine ou fibrin-ferment sous l'influence d'un produit, la *thrombokinase* qui est fournie par les éléments du sang, probablement les leucocytes, et surtout et avant tout les plaquettes du sang ou hématoblastes.

Cette transformation du thrombogène en thrombine par la thrombokinase est intimement liée à la présence dans le sang des *sels de chaux*. L'action de certains anticoagulants, comme les oxalates et les citrates, le démontre, car elle se ramène à une action de précipitation ou d'immobilisation des sels de chaux du sang, qui suffit pour le maintenir indéfiniment liquide. L'action capitale des sels de chaux de la coagulation paraît être une action de présence, ces sels agissant à la façon d'un catalyseur.

Action de la substance coagulante sur le fibrinogène. — La thrombine une fois formée, l'action des sels de chaux n'est plus nécessaire et le ferment agit directement sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine.

Nous n'avons plus qu'à ajouter deux notions pour avoir un résumé suffisamment exact du mécanisme de la coagulation.

Le rôle joué par les éléments du sang, plaquettes et, accessoirement, leucocytes, dans la coagulation, se ramène à la production de la thrombokinase. Celle-ci peut être fournie aussi par les éléments cellulaires de la plaie et par conséquent le sang, quand il sort des vaisseaux à l'occasion d'une plaie quelconque, rencontre dans les parois tissulaires avec lesquelles il se trouve mis en contact une abondante quantité de thrombokinase qui viendra hâter sa coagulation. Deuxième notion : il existe dans le sang en plus de ces diverses substances coagulantes, une ou plusieurs substances anticoagulantes dont le rôle est nul dans la coagulation normale, mais qui éventuellement peuvent intervenir quand, pour des raisons variées, les facteurs coagulants se trouvent en défaut. C'est pour certains auteurs à la présence dans le sang circulant de cette antithrombine que serait dû le maintien du sang à l'état liquide dans les vaisseaux.

Le sang une fois coagulé, le caillot nous l'avons vu, subit ultérieurement le phénomène de la rétraction auquel est due l'exsudation de sérum. Cette rétraction, qui traduit l'achèvement de la coagulation, est exclusivement due aux plaquettes sanguines dont la présence dans le caillot est indispensable à la production du phénomène.

Le rôle des plaquettes sanguines dans la coagulation est capital, car cet élément est avant tout facteur de la *rapidité* de la coagulation.

Or, toute coagulation utile est une coagulation rapide, et qui dit coagulation lente dit coagulation défectueuse,et par là même souvent dangereuse. Mais ce n'est pas tout : la participation des plaquettes à la constitution du caillot est la condition de production d'une fibrine de caractère spécial, la fibrine *rétractile* qui paraît bien d'une qualité supérieure au point de vue de l'efficacité d'action du thrombus. Aucun élément cellulaire, aucun produit de l'organisme ne paraît susceptible, sauf la rate, et à un faible degré, de suppléer au point de vue de la rétractilité cette action très spéciale des plaquettes.

J'ai intentionnellement laissé de côté, au cours de cet exposé très schématique du phénomène de la coagulation, toute donnée historique. Il serait cependant inadmissible d'ignorer les auteurs auxquels sont dues les notions essentielles touchant cette question. On doit retenir à ce sujet les noms d'Alex. Schmidt, qui, en 1861, établit l'existence du fibrin-ferment, d'Arthus et Pagès, qui, en 1890, démontrèrent le rôle des sels de chaux; d'Hammarsten, Pekelharing, Fuld et Spiro, Morawitz dont les longues recherches ont dégagé les notions touchant le thrombogène et la thrombokinase; d'Hayem qui montra le rôle capital des hématoblastes ou plaquettes sanguines dans la coagulation; de Nolf qui a établi toute une intéressante théorie de la coagulation envisagée comme résultante d'une modification d'équilibre entre les constituants colloïdaux du plasma: de Bordet et Delange, qui ont précisé le rôle des plaquettes sanguines dans la production de la thrombokinase (ou cytozysme de ces auteurs). La démonstration du rôle des plaquettes sanguines dans le phénomène de la rétraction est dû aux constatations de Hayem et aux recherches expérimentales de L. Le Sourd et Ph. Pagniez.

Étude clinique de la coagulation du sang. — Au cours des maladies la coagulation du sang peut subir de profondes modifications. Dès longtemps on a cherché à établir des méthodes permettant d'étudier et de préciser ces modifications.

Le procédé le plus simple, et qui reste en clinique le plus pratique, pour étudier la coagulation, est le procédé de l'éprouvette d'Hayem. On recueille le sang dans un tube d'un calibre toujours le même et l'on note le temps de coagulation et sa modalité, le temps de rétraction et sa modalité. Hayem recueillait le sang par piqûre au bout du doigt. On est aujourd'hui d'accord pour préférer la prise de sang dans la veine, qui, éliminant l'action des tissus, donne une idée plus exacte des modifications de coagulabilité du sang lui-même.

Je rappelle que pour éliminer d'importantes causes d'erreur dues

aux qualités de la paroi du vase, il est indispensable de ne recueillir le sang que dans un tube récemment nettoyé, par flambage au rouge dans la flamme d'un bec Bunsen ou d'un chalumeau.

Le procédé de l'éprouvette a été l'objet de critiques variées et l'on a essayé de lui substituer différentes techniques. C'est ainsi qu'on a proposé d'étudier la coagulabilité non plus du sang tel quel, mais du plasma, d'abord rendu incoagulable. D'où l'étude de la coagulabilité du plasma salé (Brissaud) du plasma oxalaté, du sang citraté (Bloch), etc. Ces techniques, très intéressantes pour une étude spécialisée, n'ont pas encore acquis droit de cité dans les laboratoires de recherches cliniques courantes et le procédé de l'éprouvette, avec prélèvement du sang dans la veine, reste la méthode usuelle susceptible de donner des renseignements, évidemment grossiers, mais parfaitement suffisants dans la grande majorité des cas. Elle est à coup sûr supérieure à la méthode des tubes capillaires, ou à celle de la goutte de sang recueillie sur lame et dont on observe la coagulation, procédés qui exposent à d'énormes causes d'erreur.

Ceci étant, quelles sont les modifications de la coagulation que la méthode de l'éprouvette peut mettre en évidence ?

La durée de la coagulation normale étant d'environ 5 à 8 minutes, on peut observer une coagulation accélérée qui se fait alors en 3 minutes, 2 minutes, moins encore, mais qui n'est jamais instantanée. On observe surtout, comme anomalie, la coagulation retardée. Le degré maximum est naturellement l'incoagulabilité totale, rarement observée. La coagulabilité retardée peut, dans des conditions que nous verrons plus loin, donner un temps de coagulation qui varie de 10 à 15 minutes jusqu'à plusieurs heures.

Comme *anomalies de type*, on peut observer la coagulation plasmatique que j'ai déjà signalée, la coagulation partielle, la redissolution du caillot : celui-ci après s'être formé s'effrite après un temps variable et se redissout partiellement ou totalement.

Dans certains cas l'incoagulabilité partielle ou totale s'accompagne de la présence d'un sérum coloré en rouge par l'hémoglobine c'est le phénomène du *sang laqué*.

La rétraction du caillot peut présenter diverses anomalies. Rétraction très forte avec issue d'une partie des globules qui quittent le caillot. Rétraction partielle. Rétraction incomplète. Irrétractilité. La rétraction doit toujours être étudiée sur le sang maintenu à 37°.

Tout ce qu'on vient de dire a trait au sang recueilli à l'abri du contact des tissus. Les mêmes phénomènes peuvent se voir avec le sang prélevé simplement au bout du doigt. Mais ici, bien entendu, les phéno-

mènes observés sont plus complexes, puisque aux qualités mêmes du sang s'ajoute l'élément indéterminé dû à l'effraction du sang à travers la petite plaie des tissus.

Un auteur américain, Duke, a eu la très ingénieuse idée de déterminer ce qu'il a appelé *le temps de saignement*, c'est-à-dire le temps pendant lequel saigne une petite coupure faite au lobe de l'oreille avec une pointe ou un vaccinostyle. Pour déterminer ce temps les gouttes de sang sont essuyées de demi-minute en demi-minute au moyen d'un papier filtre. Chez un individu normal le temps de saignement est d'environ 2' 30 à 3 minutes.

Ce procédé de temps de saignement donne mieux qu'un simple renseignement sur la coagulabilité du sang, puisqu'il fournit des indications sur l'aptitude de l'organisme à arrêter une hémorragie et en mesure le degré.

Pour Duke la prolongation du temps de saignement serait due à l'absence des plaquettes sanguines et à la diminution du fibrinogène. P. E. Weil a repris cette question du temps de saignement et y a consacré d'importantes recherches que nous retrouverons à propos des maladies de la coagulation.

Hémoglobine.

Par Ph. Pagniez.

L'hémoglobine est la matière colorante du globule rouge dont elle constitue tant au point de vue fonctionnel que pondéral l'élément le plus important. C'est une substance pigmentaire de nature protéique, un chromo-protéide, constitué par l'union d'une matière protéique, *la globine*, avec un pigment ferrugineux, *l'hématine*.

L'hémoglobine a la propriété spéciale de fixer l'oxygène de l'air, et elle le cède facilement sous diverses influences. Aussi dans le globule l'hémoglobine peut-elle se présenter sous deux formes : *l'oxyhémoglobine* et *l'hémoglobine proprement dite ;* la première se transforme dans la seconde par perte d'oxygène, et inversement la seconde fournit la première par fixation d'oxygène.

L'oxyhémoglobine peut par un traitement approprié être extraite du sang sous forme cristallisée. Cette extraction est facile. Nous n'en indiquerons que le principe : les globules rouges sont séparés par centrifugation, lavés à l'eau salée, puis laqués par addition d'éther ou d'eau distillée. Le liquide filtré est additionné d'alcool absolu ou d'acé-

tone. Refroidi à 5 ou 10°, et dialysé, il abandonne des cristaux qu'on peut essorer, laver à l'alcool, etc...

Les cristaux obtenus avec le sang humain sont des aiguilles rhombiques, microscopiques ; avec le sang de certains animaux on a des cristaux appréciables et isolables à l'œil nu. Ces cristaux sont de couleur rouge-brun ou rubis.

Quoique cristallisable, l'oxyhémoglobine ne dialyse pas et ses solutions présentent le caractère des solutions colloïdales. La couleur des solutions aqueuses d'oxyhémoglobine varie, suivant la concentration, du jaune orangé au rouge vif ; celle des solutions d'hémoglobine est verdâtre en solution étendue, rouge foncé en couche épaisse.

Les solutions d'oxyhémoglobine ont un *spectre* caractéristique représenté par deux bandes d'absorption entre les raies D et E du spectre solaire, c'est-à-dire dans la région du jaune et du vert. La première de ces bandes, située près de D, est plus étroite et à bords plus nets ; la seconde près de E est plus large, à bords plus estompés. Les solutions d'hémoglobine ont un spectre caractérisé par une bande unique, dite bande de Stockes, qui occupe à peu près l'espace clair intermédiaire aux deux bandes de l'oxyhémoglobine. Pour transformer l'oxyhémoglobine en hémoglobine il suffit de faire agir sur la solution un réducteur : sulfure d'ammonium, hydrosulfite de soude. La putréfaction réduit aussi l'oxyhémoglobine.

La fonction de fixation de l'oxygène est liée à la présence dans l'hémoglobine du fer qui y entre dans la proportion moyenne de 0, 33 p. 100.

L'hémoglobine peut donner une série de dérivés. Parmi ceux-ci un des plus intéressants pour le médecin est *l'hémoglobine oxycarbonée.* Celle-ci est facilement obtenue en agitant du sang oxygéné avec de l'oxyde de carbone. Dans ces conditions l'oxygène de l'oxyhémoglobine est déplacé volume à volume par l'oxyde de carbone. Cette transformation s'effectue facilement comme on sait dans le sang circulant quand l'air inhalé dans les poumons contient de l'oxyde de carbone.

La carboxyhémoglobine, qui peut être amenée à cristallisation comme l'oxyhémoglobine, présente un spectre d'absorption spécial, très voisin de celui de l'oxyhémoglobine, mais en différant par ce fait que les deux bandes sont un peu plus pâles, à bords moins nets et un peu déplacées vers le violet. La grosse différence est que les réducteurs, tel le sulfure d'ammonium, sont incapables de substituer à ce spectre à deux bandes un spectre à une bande comme celui de l'hémoglobine, qu'on obtient immédiatement par ce procédé quand on opère sur une solution d'oxyhémoglobine.

Parmi les autres dérivés de l'hémoglobine, dont le dernier terme est l'hématoporphyrine, nous retiendrons seulement la *méthémoglobine*. Celle-ci est un isomère de l'oxyhémoglobine, mais incapable de remplir la fonction respiratoire. Elle n'existe pas à l'état normal dans l'organisme et apparaît à la suite de certaines intoxications, dans les kystes extravasés etc... La méthémoglobine a un spectre à quatre bandes.

Origine et destinée de l'hémoglobine. — La circulation d'hémoglobine à travers l'organisme est très importante. C'est en effet de l'hémoglobine que les pigments biliaires tirent leur origine, et en se basant sur la production quotidienne de bilirubine on doit admettre que la quantité d'hémoglobine détruite en 24 heures peut atteindre 12 gr. 5, ce qui correspond à 0, 04 ctgr. de fer, soit 1/17e du fer total du sang.

La transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire s'effectue normalement au niveau du foie ; elle peut aussi se produire dans les tissus après hémolyse (biligénie hémolytique locale). Le fer mis en liberté est en partie éliminé par les fèces, en partie emmagasiné dans le foie.

Quant à l'origine de l'hémoglobine au niveau des organes hémopoïétiques elle est encore très mal connue. On est amené par induction à penser que la rate doit jouer un rôle important dans son élaboration.

Procédés de dosage de l'hémoglobine. — Les procédés de dosage sont très variés et l'on peut pour déterminer la richesse d'un sang en hémoglobine recourir à des méthodes chimiques, chromométriques, spectroscopiques et spectrophotométriques.

Les *méthodes chimiques* dosent le fer (procédé de Lapicque) ou le gaz, fixé par l'hémoglobine, ou dégagé par celle-ci.

Les méthodes chromométriques sont basées sur l'appréciation de la coloration du sang, comparée à celle d'un étalon. *Les méthodes spectroscopiques* se proposent d'apprécier la quantité d'hémoglobine d'après ses propriétés absorbantes spécifiques.

Nous ne passerons pas en revue toutes ces méthodes et ne retiendrons que celles qui ont un intérêt pratique pour le médecin. Ce qui importe en clinique, en effet est de connaître facilement la teneur d'un sang en hémoglobine, de façon à pouvoir apprécier la *valeur globulaire*, c'est-à-dire la richesse des globules en hémoglobine.

Les procédés utilisant la chromométrie sont actuellement les plus usités. Le procédé de Tallqvist est très communément employé : on re-

cueille une goutte de sang sur un papier buvard. La tache ainsi obtenue est présentée dans l'ouverture d'une série de papiers colorés dont la teinte forme une échelle progressive. Quand l'égalité de teintes est obtenue on n'a qu'à lire sur le papier l'indication de la teneur en hémoglobine (exprimée en nombre de globules normaux) à laquelle ce papier correspond.

Le procédé de Tallqvist n'est qu'une simplification du chromomètre d'Hayem : deux petites cuves parallèles contiennent l'une de l'eau, l'autre une solution de sang d'un titre connu. On fait passer sous la cuve contenant de l'eau une série de papiers colorés jusqu'à égalisation des teintes.

L'hémoglobinimètre de Govers-Sahli se compose de deux éprouvettes : l'une contient le liquide étalon, l'autre, qui est graduée, reçoit 10 centimètres cubes d'eau distillée et 200 millimètres cubes du sang à examiner. On égalise les teintes par addition d'eau. La teneur en oxyhémoglobine est donc d'autant plus grande qu'il faut ajouter plus d'eau pour obtenir l'égalité de teinte.

Dans plusieurs procédés (procédé de Jolyet et Laffont, modifié par Lepicque ; hémochromomètre de Malassez), on utilise le colorimètre. C'est un instrument ayant un oculaire et un tube comme un microscope. Un jeu de prismes amène la juxtaposition dans le champ de l'oculaire des images fournies par deux godets placés au-dessous du dispositif optique. L'un de ces godets contient un étalon constitué par un verre coloré dont on a une fois pour toutes déterminé la richesse en oxyhémoglobine. L'autre godet contient la solution à examiner. Un plongeur en cristal permet de modifier l'épaisseur de cette solution et d'obtenir l'égalisation de la teinte avec celle de l'étalon. Le plongeur est mû au moyen d'une vis à crémaillère et l'importance de son déplacement est facilement notée. On apprécie commodément ainsi la richesse en hémoglobine de la solution.

Des *méthodes spectroscopiques* nous retiendrons seulement celle de Hénocque qui a eu jadis une certaine vogue.

Elle est basée sur l'emploi du spectroscope. On fait passer devant le viseur de l'instrument une petite cuve à parois convergentes (hématoscope) contenant du sang sous une très faible épaisseur progressivement croissante. A un moment donné les deux bandes de l'oxyhémoglobine apparaissent dans le spectre ; on arrête le glissement de l'hématoscope quand ces deux bandes sont devenues égales en largeur et séparées par une bande claire de même largeur que chacune d'elles. Pour un sang à 14 p. 100 d'hémoglobine, le résultat est obtenu par une épaisseur de 70 μ

Tous les procédés que nous venons de passer en revue permettent de connaître, avec une approximation suffisante, la teneur du sang en hémoglobine. Celle du sang normal est de 13, 6 p. 100 de sang, soit environ 500 grammes pour les 5 litres de sang d'un adulte de poids moyen ; ce qui correspond à 3 grammes de fer.

Valeur globulaire. — La richesse du sang en hémoglobine est fonction de sa teneur en globules rouges, mais elle ne dépend pas de ce seul facteur, car la charge du globule en hémoglobine n'est pas fixe. On donne le nom de valeur globulaire à cette teneur, variable, du globule en hémoglobine. La valeur globulaire est fournie par le rapport des chiffres indiquant la quantité d'hémoglobine, O, et le nombre des globules rouges, N, du sang. $G = \frac{O}{N}$.

Les variations de la valeur globulaire dans les états pathologiques peuvent se faire dans divers sens. Si la quantité d'hémoglobine diminue de façon plus marq ée que le chiffre des globules rouges la valeur globulaire s'abaisse. C'est le cas dans la plupart des anémies simples, dans la chlorose. Au contraire, le chiffre des globules peut s'abaisser comparativement plus que celui de l'hémoglobine et, dans ces conditions, la valeur globulaire est plus grande qu'à l'état normal. Le type de cette augmentation de la valeur globulaire est fourni par les anémies à forme pernicieuse progressive dans lesquelles on note l'augmentation du diamètre moyen des hématies.

La richesse du sang en hémoglobine varie un peu suivant l'âge. Chez le nouveau-né elle est très nettement supérieure à la moyenne de l'adulte ; chez le vieillard le taux reste voisin de la normale.

Hémoglobine musculaire. — Les muscles striés des mammifères contiennent de l'hémoglobine, à laquelle ils doivent leur couleur rouge. Il existe, toutefois, chez certains animaux, des muscles dépourvus d'hémoglobine : le lapin, par exemple, a des muscles rouges et des muscles blancs. Il n'existe pas de muscles blancs chez l'homme.

L'hémoglobine musculaire passe facilement en solution quand on traite du muscle broyé par l'eau distillée. L'hémoglobine ainsi obtenue a les propriétés essentielles de l'hémoglobine globulaire : transformation de l'oxyhémoglobine en hémoglobine par action de réducteurs ; fixation de l'oxyde de carbone et transformation en carboxyhémoglobine. L'hémoglobine musculaire n'a pu jusqu'à présent être obtenue sous la forme cristallisée.

Les variations subies par l'hémoglobine musculaire au cours des maladies n'ont pas été précisées. On connaît seulement certains faits comme la couleur feuille-morte des myocardites qui établissent la réalité et l'importance dans certains cas de ces transformations. Expérimentalement on a pu (J. Camus et Ph. Pagniez) réaliser chez le chien par les saignées et l'hypoalimentation un certain degré d'hypohémoglobinie musculaire.

Résistance globulaire.

Par Ph. Pagniez.

Des hématies plongées dans l'eau distillée sont immédiatement détruites et leur hémoglobine diffuse dans l'eau en la colorant en rouge. Placées dans une solution isotonique de chlorure de sodium, ces mêmes hématies se conservent bien sans laisser diffuser leur hémoglobine. Entre la solution isotonique et l'eau distillée on peut constituer toute une gamme de solutions salées de teneur moléculaire décroissante. Les globules rouges se conservent encore dans celles qui sont voisines de l'isotonie, mais commencent à se détruire dans une certaine solution limite et seront complètement hémolysés dans une autre solution de titre plus bas.

Quand on fait l'expérience avec un sang normal, on voit que ces deux solutions-limites sont sensiblement constantes. Il n'en va plus de même quand on opère avec des globules de malades : l'hémolyse peut se rencontrer plus facilement ou plus difficilement qu'avec des globules normaux, c'est-à-dire dans des solutions d'une hypotonicité moins accusée ou plus accusée.

Les hématies opposent donc aux forces osmotiques qui tendent à les faire éclater une certaine résistance. Cette *résistance globulaire* à l'hémolyse par des solutions de teneur moléculaire décroissante a été l'objet de nombreuses recherches depuis le jour où Hamburger a montré l'intérêt de son étude.

Mais, ainsi qu'on le verra au chapitre consacré à l'hémolyse, à côté de l'hémolyse par osmo-nocivité il y a une hémolyse vraie par action globulicide. Dans ce domaine de l'hémolyse aussi on a constaté l'existence d'une variabilité dans la résistance globulaire et l'on a pu étudier la résistance vis-à-vis de toute une série de substances, en particulier vis-à-vis des sérums, de l'extrait de sangsues, des extraits d'organes, des lysines d'origine microbienne, de certains venins de serpent, de

certains glucosides, telle la saponine, etc... On pourrait, bien entendu, multiplier presque à l'infini les recherches de cet ordre.

Nous dirons quelques mots de ces résistances globulaires spéciales à la fin de ce chapitre, mais il sera avant tout consacré à l'étude de la résistance globulaire aux solutions de chlorure de sodium.

Technique. — Malassez, précédé par Duncan, avait étudié, en 1872 la résistance globulaire en employant comme procédé les numérations successives après action de la solution saline. C'était un procédé long, incommode et peu précis. Hamburger donna le principe essentiel de la technique moderne en déterminant la quantité d'hémoglobine mise en liberté dans les liquides d'épreuve. Von Limbeck, Mosso, Viola modifièrent cette technique qui fut parfaitement précisée en France par les travaux de Vaquez et Ribierre, puis par ceux de Chauffard et Rendu, de Widal Abrami et Brulé, de May, etc...

Aujourd'hui, pour étudier la résistance globulaire, on prépare avec une solution-mère de chlorure de sodium et de l'eau distillée une série de petits tubes de verre contenant des solutions de teneur décroissante en sel ; on ajoute à chacune d'eux une même quantité de globules et l'on note l'hémolyse observée.

Pratiquement voici la technique à suivre.

On prépare d'abord la série des tubes. Ce sont des tubes, dits à hémolyse de 6 centimètres de haut et de 1 centimètre de diamètre. On en prépare une rangée de vingt dans un porte-tubes. Disposant d'eau distillée et d'une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1.000 dans l'eau distillée (bien faire sécher le chlorure de sodium avant de le peser pour préparer la solution), on remplit les tubes avec une pipette à boule en laissant tomber une goutte d'eau distillée dans le premier tube, deux dans le second, etc... Avec la même pipette à boule, bien séchée, on verse XXXIV gouttes de la solution de NaCl à 7 p. 1.000 dans le premier tube, XXXIII dans le second, et ainsi de suite. L'opération bien achevée et le mélange bien assuré dans chaque tube, les tubes contiennent, le premier une solution de NaCl à 0, 68 p. 100 ; le deuxième, à 0, 66 p. 100 ; le dixième, à 0,50 p. 100 ; le vingtième, à 0,30 p. 100.

Il ne reste plus qu'à ajouter les globules. Ici on a le choix entre deux techniques : ajouter du sang pur, ou des globules préalablement lavés. C'est cette deuxième technique qui, pour des raisons de principe et de commodité, est exclusivement usitée aujourd'hui. Widal et Abrami en ont montré les avantages et préconisé cet emploi des hématies « déplasmatisées » (le plasma sanguin possède toujours un léger

pouvoir antihémolysant qui viendrait compliquer inutilement les résultats).

Pour préparer les hématies lavées (déplasmatisées) on recueille, par piqûre du doigt, du sang dans de l'eau salée à 9 p. 1.000, on le centrifuge et l'on décante le liquide qui contient le plasma et surmonte le culot occupant le fond. En employant une quantité suffisante d'eau salée à 9 p. 1.000, cette manière de faire est excellente (Chauffard et Troisier). On peut aussi employer la technique de Widal, Abrami et Brulé qui recueillent le sang dans une solution isotonique d'oxalate de potasse, qui est, comme on le sait, un excellent anticoagulant.

Quel que soit le procédé usité, la centrifugation fournit des hématies débarrassées de leur plasma, qu'on émulsionne dans un peu d'eau salée, de façon à disposer d'un nombre de gouttes suffisant pour en ajouter une à chacun des tubes préparés.

Chaque tube est agité pour assurer une répartition bien homogène des hématies et après quelques minutes de contact (5 à 10) tous les tubes sont centrifugés et remis à leurs places respectives dans le porte-tubes. Reste à noter les résultats. Quand on examine la série des tubes on remarque qu'il existe une gamme d'hémolyse : les premiers sont incolores, puis apparaît dans un premier tube une teinte jaune pâle qui dans les suivants passe au jaune franc puis au rose et enfin au rouge. La première teinte correspond au début de l'hémolyse, à la résistance minima (H μ). La teinte jaune fauve à H^1, la teinte rose à H^2, l'hémolyse macroscopiquement totale à H^3 (résistance maxima) H^3 est caractérisée, d'abord par la coloration qui ne sera plus dépassée dans les tubes suivants, puis par la disparition complète de tout culot globulaire.

Avec des hématies normales H μ correspond aux tubes contenant la solution à 0,48 ou 0, 46 p. 100, H^1 au tube de la solution à 0,44; H^2 à 0,42; H^3 à la solution à 0,36.

La résistance globulaire normale est donc comprise entre les solutions à 0,48 p. 100 et 0 36 p. 100. On peut, bien entendu, figurer cette résistance sur un graphique en portant en abcisses les titres des solutions de NaCl et en ordonnées les degrés de l'hémolyse. On obtient ainsi une courbe de lecture facile.

Variations de la résistance. — Les variations physiologiques de la résistance sont de peu d'importance. Il n'en est pas de même des variations pathologiques. Celles-ci peuvent se faire dans le sens de l'augmentation ou dans celui de la diminution.

L'augmentation a été surtout étudiée dans l'ictère avec rétention.

Elle y a été vue par Chanel, puis par Maragliano, Viola,etc... Elle a éte particulièrement bien étudiée par Vaquez et Ribierre. Elle a été constatée aussi par Brulé, qui a cependant vu qu'avec le procédé des hématies déplasmatisées l'augmentation de résistance peut manquer dans certains cas d'ictère.

L'augmentation de la résistance chez les ictériques porte sur les deux résistances, maxima et minima. Cette dernière se trouve reportée de 0,46 à 0,40, 0,30 quelquefois. L'augmentation de la résistance paraît la conséquence du passage dans le sang des sels biliaires et a pu êt e reproduite chez le chien par ligature du cholédoque (Ribierre) ou par injection de sels biliaires (Rist et Ribadeau-Dumas).

En dehors de l'ictère l'augmentation de la résistance a été signalée dans le cancer, particulièrement le cancer de l'estomac et dans certains cas d'anémie pernicieuse.

La diminution de la résistance a, chose curieuse, été d'abord observée aussi dans l'ictère, mais dans une variété spéciale d'ictère, congénitale et familiale. Chauffard a montré, en effet, en 1907, que dans cette variété d'ictère, contrairement à ce qu'on voit dans l'ictère par rétention, il y a diminution de la résistance globulaire. De nombreuses observations ultérieures ont confirmé ce fait qui a servi de point de départ à tout un ensemble de recherches de grande importance.

La diminution de résistance se manifeste d'abord et avant tout par ce fait que H^1 est beaucoup plus précoce qu'avec le sang normal. C'est ainsi qu'on voit l'hémolyse commencer dans les solutions de NaCl à 0,50, 0, 60 p. 100. On a vu des diminutions telles que l'hémolyse commençait dans la solution à 0,70 ou même à 0,80. (Il faut, bien entendu, dans de telles circonstances employer comme solution-mère une solution de NaCl plus concentrée, à 0,80 ou à 0,90 p. 100.) D'autre part, la résistance maxima peut rester à peu près la même qu'à l'état normal. Ceci revient à dire que l'examen du porte-tubes montre que le nombre des tubes hémolysés est beaucoup plus grand qu'à l'état normal : il y a augmentation de l'étendue du champ de résistance; par conséquent, les globules ont, au point de vue résistance, une grande inégalité de valeur.

La fragilité globulaire se rencontre avant tout dans les ictères hémolytiques dont elle constitue une des principales caractéristiques. Elle est plus accusée dans l'ictère hémolytique congénital où elle a été vue d'abord par Chauffard, puis par Vaquez et Giroux, Œttinger, Hayem, Abrami, Legendre et Brulé, etc... Dans l'ictère hémolytique acquis, la diminution de résistance signalée d'abord par Widal, Abrami et Brulé, puis constatée par Chauffard et Troisier et nombre d'autres, est

beaucoup moins accusée et ne peut être observée facilement qu'en ayant recours au procédé des hématies déplasmatisées (voir le chapitre *Ictères hémolytiques* du vol. XII).

Facile à rechercher, la résistance globulaire a été étudiée dans tous les états où l'on pouvait soupçonner l'existence d'un processus d'hémolyse. Sa diminution a ainsi été constatée dans nombre de cas d'ictère consécutifs aux maladies infectieuses et parasitaires : paludisme, syphilis, tuberculose, streptococcie, ou ankylostomiase. Dans certains cas exceptionnels on a pu trouver une diminution considérable : H^1 à 0, 90 par exemple dans un cas d'infection par le bacille perfringens observé par Widal Lemierre Abrami et Kindberg.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique la diminution de la résistance peut aussi s'observer, en particulier au moment des crises (voir le chapitre *Hémoglobinurie*).

Dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique on peut quelquefois rencontrer la diminution de résistance.

Elle peut aussi exister dans des cas d'anémie consécutive à des hémorragies répétées comme dans une observation de Widal et Joltrain à la suite d'hématuries.

Certaines intoxications, comme l'intoxication chloroformique (Chevrier) sont aussi susceptibles de faire baisser la résistance globulaire.

Enfin il faut mentionner la diminution de résistance parmi les symptômes d'ordre hématologique que peuvent présenter certains hépatiques. Dans la cirrhose veineuse, on a signalé l'existence d'un véritable syndrome hémolytique avec fragilité globulaire (Castaigne, Chalier et Nové-Josserand, etc...). Même fait a été signalé dans la cirrhose bronzée.

Résistance globulaire au sérum et à la saponine. — Indépendamment de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques on a, je l'ai signalé, étudié la résistance à divers agents hémolytiques : extraits d'organes, lysines d'origine microbienne, venins, sérums, etc... La plupart de ces recherches n'ont qu'un intérêt purement théorique et leur exposé sortirait du cadre de cet article. Nous ne retiendrons que deux ordres de résistance : vis-à-vis des sérums et vis-à-vis de la saponine.

On verra au chapitre consacré à l'hémolyse que normalement le sérum d'homme est sans action sur les globules humains, mais que dans certains cas le sérum humain devient hémolysant pour les globules humains. Or, vis-à-vis de ces sérums hémolysants, la résistance des hématies peut être très variable suivant leur provenance. D'autre part

il existe des états dans lesquels les hématies présentent une fragilité anormale vis-à-vis de sérums humains normaux. Il peut donc y avoir intérêt à étudier la résistance globulaire aux différents sérums humains. Cette recherche se fait en mettant en présence I goutte d'hématies pour XXX gouttes de sérum et en observant le résultat après séjour à l'étuve de 1 à 2 heures. Il faut avoir grand soin dans des expériences de ce type de faire tous les *témoins* nécessaires, c'est-à-dire des tubes-témoins avec des sérums différents, de l'eau salée, des hématies différentes, etc...

La résistance globulaire à la saponine a été particulièrement étudiée. On trouvera dans la thèse de May (1914) une documentation considérable à ce sujet qui a largement retenu l'attention des chercheurs en raison du caractère assez spécial de l'hémolyse par la saponine. Elle est certainement en rapport avec la teneur en lipoïdes de la paroi globulaire et il semble que l'hémolyse par la saponine soit d'autant plus facile que cette paroi est plus riche en lécithine et plus pauvre en cholestérine. Cette dernière substance, qu'elle soit dans le plasma ou dans la paroi globulaire, exerce en tout cas une action antihémolytique certaine vis-à-vis de la saponine.

L'étude de la résistance globulaire à la saponine a fourni toute une série de renseignements et montré qu'il y avait à ce point de vue de grandes différences suivant les maladies. Les augmentations et diminution de résistance ne sont toutefois pas parallèles à celles qu'on observe avec les solutions hypotoniques, ce qui n'a pas lieu de surpendre puisqu'il s'agit d'hémolyse par deux mécanismes différents. En particulier, pour ce qui a trait aux ictères, on observe une diminution de la résistance à la saponine dans les ictères par rétention, une résistance normale dans les ictères hémolytiques.

Tous ces faits intéressants appellent encore de nouvelles recherches pour permettre une vue d'ensemble et des conclusions générales. Ils ne peuvent encore être considérés que comme des matériaux d'apport à l'élaboration de notions nouvelles.

Signification de la résistance globulaire et de ses modifications. — Au début des recherches sur la résistance globulaire par les solutions hypotoniques, le mécanisme de l'hémolyse par défaut d'isotonie paraissait très simple et en tout cas parfaitement établi. Il s'agissait là, pensait-on, de phénomènes d'ordre purement physique : la paroi du globule était considérée comme une membrane semi-perméable et l'abaissement de la concentration moléculaire dans le milieu ambiant avait pour effet la distension progressive du globule aboutissant

bientôt à l'éclatement, avec mise en liberté de l'hémoglobine. Il ne paraît plus que les choses soient aussi simples, et, actuellement, à la suite des constatations de V. Henri et Calugareanu, des recherches de Nolf on admet plutôt que l'hémolyse par les solutions hypotoniques et par l'eau distillée relève de la perméabilisation à l'eau de la paroi globulaire. Il y a des conditions qui favorisent, d'autres qui empêchent l'imbibition cellulaire par l'eau. Parmi ces conditions se place au premier plan la concentration en électrolytes des solutions. Mais bien entendu la constitution bio-chimique de la paroi entre en jeu aussi pour une part importante et dans les constituants de cette paroi, les lipoïdes jouent un rôle considérable (A. Mayer et Schœffer). Sans pouvoir encore définir le mécanisme intime de la résistance globulaire, on peut cependant comprendre à peu près aujourd'hui que celle-ci est fonction de la constitution anatomique et bio-chimique de la paroi globulaire.

Les modifications de résistance dépendront des changements dans la structure de cette paroi et des modifications qu'entraîne la composition du milieu humoral dans lequel baignent les globules.

On comprend ainsi que la résistance globulaire puisse être modifiée aussi bien par des transformations durables de la constitution de la paroi (hématies nouvelles, rénovation sanguine très active, etc...) que par la fixation d'hémolysines plasmatiques.

Mais cette multiplicité même des causes susceptibles de toucher à la résistance globulaire explique la difficulté qu'on éprouve souvent à donner à ces modifications une signification précise.

Aussi, en dehors des deux grandes notions, d'augmentation dans l'ictère par rétention, et de diminution dans l'ictère hémolytique, est-il très malaisé d'attribuer une signification exacte et constante aux modifications de la résistance. Et cette épreuve, pour intéressante qu'elle reste, n'a-t-elle plus l'importance qu'on a cru devoir lui attribuer il y a quelques années. Elle continue à devoir être cherchée pour ajouter à une observation une notion d'appui. Elle est très probablement destinée à faire place bientôt à des procédés d'analyse plus délicats, plus précis et de signification plus étroitement limitée.

Hémolyse.

Par Ph. Pagniez.

La question de l'hémolyse est une des plus complexes de la physiopathologie. On ne peut songer à l'étudier ici dans ses détails ni même

à en donner une physionomie complète. On se propose seulement de faire connaître l'essentiel des faits, envisagés du point de vue de la physio-pathologie sanguine.

En laissant tomber une goutte de sang dans l'eau distillée on assiste au phénomène de l'hémolyse : la traînée sanguine que formait la goutte de sang s'éclaircit rapidement : l'hémoglobine sort des globules, diffuse dans le liquide ambiant qui se teinte de rouge : les globules ont été hémolysés. Ceci est *l'hémolyse par osmo-nocivité.* L'eau distillée la donne au maximum. Les solutions de concentration insuffisante la donneront également. Nous avons vu ces faits et leurs détails en étudiant la résistance globulaire.

Mais des globules placés dans un milieu isotonique, milieu salé, milieu sucré, etc..., peuvent aussi être hémolysés, indépendamment alors des phénomènes osmotiques, *par action globulicide* à proprement parler. Les substances susceptibles de produire l'hémolyse dans ces conditions sont innombrables : *substances chimiques* les plus variées : acides, bases, sels, alcools, aldéhydes, acétones, glucolides, etc., à des taux de concentration très variables. Beaucoup ont été étudiées à ce point de vue (les sels d'ammonium, le sublimé, le chloroforme, la saponine, pour citer quelques exemples) un beaucoup plus grand nombre encore ne l'a pas été.

Certains produits de sécrétion glandulaire sont aussi hémolysants et leur connaissance est déjà plus intéressante : les sucs digestifs, suc gastrique, suc pancréatique sont, bien entendu, hémolysants. La bile l'est à un degré assez marqué, c'est-à-dire qu'il suffit de petites doses de bile, ou de sels biliaires, ajoutées à de l'eau salée tenant des globules en suspension pour en amener l'hémolyse.

HÉMOLYSE PAR LES SÉRUMS

Avec les *sérums hémolysants* nous abordons une catégorie de substances dont le rôle est beaucoup plus étroitement spécifié et dont la connaissance a beaucoup plus d'importance. Il y a des sérums spontanément hémolysants, et des sérums rendus artificiellement hémolysants.

Le type des *sérums spontanément hémolysants* est fourni par le sérum d'anguille (Kossel, L. Camus et Gley) qui exerce une puissante action globulicide sur presque tous les globules de mammifères, qui, en particulier,est extrêmement hémolysant pour les globules de lapin. Il existe de nombreux exemples de sérums hémolysants d'une espèce pour une

autre espèce, le sérum de poule par exemple détruit les globules de lapin, le sérum d'homme détruit aussi les globules de lapin. Il s'agit là de propriétés spécifiques existant d'une espèce déterminée pour une autre espèce déterminée, sans qu'il y ait de règle à ce sujet.

Les sérums hémolysants artificiels s'obtiennent, comme on sait (Belfanti et Carbone, 1898, Bordet) en injectant à un animal d'une espèce A (cobaye p. ex.) du sang défibriné provenant d'un animal d'une autre espèce B (lapin). Après deux ou trois injections de quelques centimètres cubes, le sérum de cet animal A devient capable de détruire avec une grande énergie *in vitro*, et aussi *in vivo* les globules d'un animal de l'espèce de B (lapin).

Cette propriété hémolysante est annihilée par le chauffage du sérum à 55° pendant une demi-heure. Le sérum ainsi chauffé a perdu son alexine ou complément; il est réactivable par addition de sérum frais contenant de l'alexine. Ce sérum est réactivable parce qu'il contient une substance thermostabile, dite sensibilisatrice, qui s'unit à l'alexine pour donner l'hémolysine. Des deux substances, l'une, l'alexine, est banale, existe, à des taux variables d'ailleurs, dans tous les sérums, l'autre, la sensibilisatrice, est spécifique. Celle-ci se fixe sur les globules pour lesquels elle a cette affinité spécifique, à la manière d'une teinture. Les globules ainsi traités sont dits sensibilisés ; ils peuvent être séparés du sérum qui les a modifiés et conservent néanmoins leur sensibilité vis-à-vis d'un sérum neuf.

Toutes ces notions sont absolument classiques et il serait superflu d'y insister. Nous ne mentionnerons que pour mémoire l'application de ces données aux recherches sur l'immunité et leur utilisation pratique réalisée par la méthode de Bordet-Gengou qui a été le point de départ de tant de recherches d'où est sortie entre autres la réaction de Wassermann.

Propriétés antihémolysantes. — Avant d'aborder l'étude des phénomènes d'hémolyse que fournit à l'observation la pathologie humaine, il nous faut ajouter quelques mots sur l'antihémolyse et la production expérimentale d'auto et d'iso-hémolysines.

On peut facilement obtenir des *sérums antihémolysants* contre les hémolysines naturelles. L. Camus et Gley ont montré qu'en injectant au lapin du sérum d'anguille, l'animal s'immunisait et fournissait un sérum capable de neutraliser l'hémolysine, cependant si active, du sérum d'anguille. Bordet montra ensuite qu'il s'agissait d'une propriété générale : un lapin injecté avec du sérum de poule fournit un sérum antihémolysant qui neutralise le sérum de poule, etc... Cette production

d'antihémolysine, on peut aussi la réaliser avec le sérum des animaux préparés. Le sérum de cobaye immunisé contre le sang de lapin est par exemple fortement hémolytique pour le lapin. Injecté à petites doses au lapin il est inoffensif ; le lapin ainsi traité s'immunise et fournit un sérum antitoxique. Cet « antisérum » neutralise la propriété hémolysante du sérum de cobaye préparé. Par une technique appropriée, et à condition d'employer des doses suffisantes, on détermine que cette action antihémolysante est due à la fois à une antialexine et à une antisensibilisatrice.

Iso-hémolysines. — Toutes les propriétés que nous venons de passer en revue s'exercent *entre animaux d'espèces différentes* et, comme on l'a vu, l'expérimentation est en mesure de jouer facilement avec toutes ces substances (substances purement hypothétiques d'ailleurs) qu'on crée et neutralise à volonté. Mais une question se pose immédiatement : existe-t-il des actions hémolysantes et antihémolysantes entre animaux de la même espèce, en un mot ces modifications humorales sont-elles profondes au point de donner aux individus des réactions personnelles ? La question a été l'objet de recherches assez nombreuses et les auteurs sont arrivés à cette conclusion qu'on pouvait arriver à obtenir des *isolysines* (sérum hémolysant d'un animal d'une espèce pour les globules des animaux de la même espèce) mais avec beaucoup de difficultés et seulement dans certaines espèces. C'est ainsi que Ehrlich et Morgenroth l'ont réalisé chez la chèvre ; Theiler, Todd et White chez le cheval et le bœuf. Bordet a par contre échoué chez le lapin. La production d'isohémolysines, quoique difficile à réaliser, est donc une chose démontrée et elle oblige à admettre « qu'il peut exister entre divers individus de même espèce des différences de constitution physico-chimiques analogues à celles qui séparent les organismes, d'espèce non identiques, mais à la vérité plus légères encore et plus délicates ». (Bordet.)

Auto-hémolysines. — Quant à la production *d'auto-hémolysines*, l'expérimentation est incapable de la réaliser. Sans doute on peut bien injecter à un animal son propre sang, ses propres globules et assister à leur résorption, mais le sérum de l'animal ainsi traité ne devient nullement actif vis-à-vis de ses propres globules. Cependant le développement d'anticorps dans les humeurs d'un animal est possible vis-à-vis de ses propres éléments cellulaires ; c'est ainsi que Metalnikoff a montré qu'on pouvait obtenir un sérum spermotoxique par injection au cobaye de spermatozoïdes de cobaye.

L'existence d'auto-cytotoxines est donc certaine, mais leur production expérimentale n'est réalisable que tout à fait exceptionnellement.

Avant d'exposer les résultats qu'ont fournis les recherches sur les hémolysines en pathologie humaine nous donnerons quelques indications de technique.

Technique. — L'étude des propriétés hémolysantes est chose facile qui ne nécessite que des techniques très simples.

Prélèvement des sérums. — Un premier point à ne pas perdre de vue est que toutes les opérations doivent être effectuées avec une asepsie relative pour éviter les contaminations microbiennes susceptibles de venir fausser complètement les résultats. Le matériel employé (seringues, tubes, etc...) sera donc stérilisé ; le sang, les globules, les liquides (épanchements, etc.) seront recueillis aseptiquement, conservés à l'abri de l'air et à la glacière, ou au moins à une température peu élevée. On se souviendra que beaucoup des propriétés étudiées disparaissent ou se modifient rapidement avec le temps ; les recherches seront donc dans la règle effectuées pendant les heures qui suivent les prélèvements.

On aura à utiliser avant tout des sérums et des globules. Le sang sera prélevé en dehors des périodes de digestion pour éviter autant que possible les sérums lactescents. Il devra être recueilli d'une façon constante par ponction de la veine, lentement et en évitant la production de mousse qui peut donner un certain degré d'hémolyse et un sérum teinté. Si l'on se sert d'une seringue, en rejeter le contenu lentement dans un tube en le laissant couler le long du bord sans le projeter au fond.

Pour obtenir une bonne rétraction du caillot et le maximum de sérum, il faut que le sang coagule dans un tube récemment flambé au rouge, c'est-à-dire dans du verre absolument neuf. Le phénomène est favorisé par la température de 37° ; les tubes bien bouchés pourront donc être mis à l'étuve pendant 1 à 2 heures. Les sérums employés doivent être absolument limpides et ne plus contenir de globules en suspension. Ils seront donc décantés avec précaution à la pipette et, si besoin est, débarrassés des globules par centrifugation.

Quand on est pressé, laisser coaguler le sang complètement dans un tube à centrifuger, détacher le caillot en passant l'effilure d'une pipette entre le verre et le caillot, centrifuger : on obtient ainsi le maximum du sérum et un sérum absolument limpide.

Prélèvement des globules. — Les globules peuvent être recueillis aussi

par prélèvement de sang dans la veine. Si la quantité nécessaire en est minime le prélèvement peut se faire par simple piqûre du doigt après nettoyage énergique de la peau à l'alcool. La piqûre avec un vaccinostyle de la face dorsale du doigt au voisinage de l'ongle est beaucoup plus commode et moins désagréable que la piqûre de la pulpe. Le débit du sang dans ces conditions est très facile à régler par pression de la pulpe. Les gouttes de sang recueillies avec une pipette seront au fur et à mesure rejetées avec précaution dans un tube contenant de l'eau salée à 9 p. 1.000 et le sang bien mélangé à l'eau salée par agitation. Une centrifugation de quelques minutes rassemblera au fond du tube les globules ainsi lavés. Le liquide décanté, les globules additionnés d'une quantité d'eau salée correspondante à la quantité de plasma enlevé sont prêts à servir. Dans les cas où une déplasmatisation rigoureuse est indispensable, les globules seront lavés plusieurs fois, en changeant après chaque centrifugation l'eau salée qui surmonte le culot globulaire.

Pour ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, les liquides d'épanchements variés, leur prélèvement, en vue de recherches sur l'hémolyse, ne présente aucune particularité à mentionner.

Beaucoup d'expériences sur l'hémolyse nécessitent l'utilisation de *sérums* dits *chauffés*. On appelle ainsi des sérums qui ont été soumis 10' à la température de 58°, ou 30', à la température de 55°. Ce sérum ainsi « chauffé » est débarrassé de l'alexine (ou complément) qui est une substance thermolabile ; il conserve ses sensibisatrices, substances thermostabiles qui ne sont détruites qu'à une température plus élevée Ces chauffages doivent être faits au bain-marie en ayant soin, surtout si l'on opère sur de petites quantités, de bien boucher les tubes pour éviter la concentration du liquide.

Pour toutes les expériences sur l'hémolyse on mélange habituellement le sérum et les globules dans la proportion de X à XV ou XX gouttes de sérum pour I goutte d'émulsion globulaire. Ce mélange ainsi établi et maintenu dans un tube fermé est porté à la température de 37°; le résultat enregistré après 1 à 2 heures d'étuve. S'il n'y a pas eu hémolyse apparente, le tube sera centrifugé pour s'assurer de l'absence de toute hémolyse. L'hémolyse obtenue peut-être partielle, forte, totale — on peut la noter en H^1, H^2, H^3, etc...

Suivant les circonstances on sera amené à chercher : si un sérum est hémolysant pour les globules d'un animal (propriété constante du sérum humain vis-à-vis des globules de lapin p. ex.) recherche des *hétéro-hémolysines;* s'il est hémolysant pour les globules d'un individu normal, recherche des *iso-hémolysines ;* s'il est hémolysant pour ses pro-

pres globules (globules provenant de la masse sanguine ou d'un extra vasa) recherche des *auto-hémolysines*.

Par des recherches plus compliquées on constate la présence ou l'absence d'*antihémolysines* — décomposables en antialexine et antisensibilisatrice.

Souvent on aura à déterminer la présence ou l'absence de *sensibilisatrices* variées (iso ou auto-sensibilisatrices). Un exemple fera comprendre la technique de ces recherches dont on ne peut indiquer ici que le principe. Un sérum humain est reconnu iso-hémolysant : il détruit les globules d'homme normal ; on veut savoir s'il contient une sensibilisatrice pour les globules d'homme normal. Pour cela on chauffe le sérum à 58°. Il perd sa propriété hémolysante. S'il contient une sensibilisatrice, il est *réactivable* par addition d'alexine. On mélange donc sérum chauffé et alexine (qui dans l'espèce sera fournie par un sérum frais de cobaye normalement sans action sur les globules humains). On ajoute des globules humains normaux au mélange. Si après séjour à l'étuve il y a hémolyse, on peut conclure que le sérum humain contenait une iso-sensibilisatrice pour les globules humains.

Bien entendu, toute expérience d'hémolyse quelle qu'elle soit, comporte l'utilisation de *tubes-témoins*, en nombre aussi grand qu'il sera nécessaire. L'expérience ci-dessus comporte par exemple quatre témoins contenant chacun même quantité de globules et de liquide :

Globules et eau salée ;
Globules et sérum chauffé ;
Globules et sérum humain normal ;
Globules et sérum de cobaye.

L'absence totale d'hémolyse dans tous les témoins est indispensable pour qu'on puisse admettre une expérience comme positive.

Voici la technique adoptée par Widal et Weissenbach pour la recherche des iso-sensibilisatrices : XX gouttes de sérum à examiner et I goutte d'hématies normales lavées sont portées une demi-heure à 37° ; puis les globules séparés et lavés, sont additionnés de XV gouttes d'eau physiologique et de V gouttes de complément (sérum de cobaye frais). Si le sérum renferme une hémolysine, l'hémolyse du dernier mélange est nette après une demi-heure à 37°.

Propriétés agglutinantes des sérums. — Les sérums hémolysants (hétéro ou iso) sont dans la règle en même temps agglutinants. L'*agglutination des globules rouges* par un sérum se recherche très facilement en mettant en présence sérum et globules dans un verre

de montre. On voit rapidement les globules se réunir les uns aux autres en formant des amas dont l'importance et les dimensions varient suivant le caractère agglutinant du sérum. Quand on a affaire à un sérum très agglutinant, les globules sont agminés en une véritable pellicule.

Laissant de côté tout ce qui a trait à la préparation des sérums agglutinants entre animaux d'espèces différentes et tout ce qui concerne les propriétés hétéro-agglutinantes du sérum humain, nous ne retiendrons que les quelques faits qui sont en connexion intime avec l'étude des propriétés hémolysantes du sérum.

L'existence *d'iso-agglutinines* est très fréquente chez l'homme. Les sérums iso-hémolysants sont dans la règle en même temps iso-agglutinants, mais il existe de plus beaucoup de sérums qui ne sont point hémolysants et qui sont iso-agglutinants. Cette propriété d'abord vue par Landsteiner, Lo Monaco et Panichi, Ascoli, J. Camus et Pagniez, a été étudiée par un grand nombre d'auteurs. La propriété d'agglutiner des globules normaux a été trouvée avec une fréquence de 60 p. 100 environ chez des malades pris au hasard (Camus et Pagniez). Elle paraît surtout commune dans la fièvre typhoïde, les affections chroniques, la tuberculose.

Mais un sérum iso-agglutinant n'agglutine pas indifféremment les globules de tous les individus ; il y a pour un même sérum des globules agglutinables et d'autres qui ne le sont pas.

On a cherché, en vue d'établir des règles pour la transfusion, à découvrir les lois qui président à la distribution dans l'espèce humaine de ces propriétés agglutinantes. Les auteurs américains, Moos en particulier, sont arrivés à cette conclusion que les hommes peuvent être répartis en quatre « groupes sanguins ». Le groupe I n'agglutine les globules d'aucun autre groupe et ses propres globules sont agglutinables par le sérum des autres groupes. Le groupe IV agglutine les globules des trois autres groupes ; ses hématies sont inagglutinables par le sérum des autres groupes. Les groupes II et III ont des facultés intermédiaires. De nombreuses recherches de contrôle seront encore, je crois, nécessaires pour établir la légitimité de ces groupes et l'exactitude rigoureuse de ces données. Pratiquement on devra avant toute transfusion étudier l'action du sérum du donneur et du récepteur sur leurs globules.

Auto-agglutinines. — On a dans de très rares cas constaté en clinique l'existence d'auto-agglutination. Dans ces cas le sérum du malade mis en présence de ses propres globules lavés les agglutine. Cette propriété a été mise en évidence par Widal, Abrami et Brulé dans le sang des ictères hémolytiques acquis. Dans la trypano-

somiase humaine un phénomène de même ordre a été signalé. Mais ici l'auto agglutination se produit entre lame et lamelle dans la goutte même du sang qu'on examine, par conséquent sur des hématies qui n'ont pas été déplasmatisées.

L'hémolyse physiologique. — Le cycle des pigments à travers l'organisme et l'accomplissement de *la fonction biliaire hépatique* impliquent une grande *destruction quotidienne de globules rouges*, ou du moins la mise en liberté d'une forte quantité d'hémoglobine. En effet, les pigments biliaires dérivent de l'hémoglobine et la quantité quotidienne de pigments excrétés nécessite la mise en liberté de plus de 12 grammes d'hémoglobine. Celle-ci s'effectue-t-elle par le mécanisme d'une hémolyse à proprement parler ? La chose est probable, mais on est encore très mal fixé sur le mode de libération de l'hémoglobine et le lieu même où elle s'accomplit . S'il est en effet établi que la rate joue un rôle important dans cette transformation, il est non moins certain que c'est un rôle facilement suppléé puisque la splénectomie n'entrave pas le fonctionnement biliaire et la libération de l'hémoglobine; et elle entraîne seulement, dans les premiers temps, une diminution de la sécrétion biliaire. Cependant la rate intervenant certainement dans le métabolisme normal du fer et dans la mise en liberté de l'hémoglobine, il serait intéressant de savoir par quel mécanisme se fait dans le tissu splénique cette transformation. Outre l'intérêt immédiat, quelques précisions à ce sujet pourraient en effet indiquer la voie de recherches sur l'hémolyse physiologique extra-splénique.

Malheureusement, même sur ce terrain limité, la lumière est loin d'être complètement faite. Il est certain qu'on trouve dans la rate des globules rouges en voie de destruction, les uns dans des macrophages, les autres en dehors de tout élément cellulaire. Reste à établir que la destruction de ces globules s'effectue par un mécanisme hémolytique à proprementp arler. Beaucoup de recherches très contradictoires ont été accumulées sur ce sujet, en particulier par Korschun et Morgenroth, Nolf, Gilbert Chabrol et Bénard, Widal Abrami et Brulé, Salin, etc. On en trouvera une analyse détaillée dans la thèse de Salin (1912) et dans celle d'Henri Bénard (1913). Elles ont permis de constater que les extraits spléniques de certains animaux peuvent avoir une action hétéro-hémolysante, ce qui n'a pas grande signification. Elles ont surtout mis en évidence ce fait que l'extrait splénique de chien a des propriétés auto-hémolysantes. Mais cette particularité qui ne se retrouve pas dans d'autres espèces (homme, mouton, porc, lapin, etc.) paraît

tenir pour une bonne part à la fragilité très grande des globules de chien, fragilité qui fait que, d'une manière générale, on est d'accord dans les recherches sur l'hémolyse pour ne pas utiliser le sang de chien. De plus il s'agit d'une propriété hémolysante *thermostabile*, qui manque donc d'un des caractères essentiels des hémolysines sériques.

L'action destructive certaine que la rate exerce à l'état normal sur les globules rouges s'effectue peut-être par le mécanisme d'un processus hémolytique, mais la chose n'est pas expérimentalement démontrée.

Quant à un processus d'hémolyse extra-splénique s'accomplissant d'une façon régulière et constante dans le jeu physiologique de la destruction globulaire, il n'est pas interdit de l'admettre, mais sa démonstration reste à faire.

On en pourrait voir un commencement de preuve dans ce fait qu'il existe dans le sérum humain normal des antihémolysines (Neisser et Dœring, J. Camus et Ph. Pagniez, Besredka). Ces antihémolysines on en peut démontrer l'existence vis-à-vis des iso-hémolysines et dès lors on peut, avec Besredka, se demander si dans le jeu humoral normal il ne s'établit pas une sorte de balancement en vertu duquel les propriétés hémolysantes et antihémolysantes existant conjointement dans le plasma se feraient équilibre. Cet équilibre même explique qu'il est très difficile pour ne pas dire impossible de déceler dans le sérum normal l'existence d'hémolysines.

L'hémolyse en pathologie. — L'équilibre normal se trouve rompu d'une façon plus ou moins marquée à l'état pathologique et une observation attentive des faits doit nous permettre d'en reconnaître les modifications. C'est précisément ce qu'a permis de faire l'étude de certains états dont il nous reste à faire connaître le détail.

Pour procéder du simple au complexe nous prendrons d'abord connaissance des notions que l'étude chez l'homme de la résorption de certains épanchements sanguins a permis d'acquérir. Nous commencerons donc par l'exposé des faits concernant *l'hémolyse locale.*

J. Camus et Ph. Pagniez ont les premiers montré en 1902 l'existence d'auto-hémolysines locales dans un cas de méningite tuberculeuse avec liquide céphalo-rachidien teinté. Ce liquide contenait une hémolysine pour les propres globules du malade, hémolysine thermolabile, comme celles qu'on étudie dans le sérum des animaux et qui, quelques jours plus tard, avait disparu du liquide céphalo-rachidien. Les auteurs concluaient : « Voici un fait où une humeur de l'organisme, normalement sans aucune action sur les globules, contenait une substance,

vulnérable par la chaleur, hémolysante pour les globules de la circulation générale, c'est-à-dire les globules qui n'avaient pas été en contact avec elle. »

Quelques constatations de cet ordre ont pu être faites par la suite. C'est ainsi que Castaigne et A. Weill, Guillain et Laroche ont aussi pu mettre en évidence des hémolysines dans le liquide céphalo-rachidien après l'hémorragie méningée. Guillain et Troisier ont trouvé une iso-hémolysine dans un liquide d'hématome pleural. Il est donc établi que les liquides d'épanchements peuvent contenir des hémolysines capables de se fixer sur les globules du sang non extravasé et de les détruire. Pour rares qu'elles aient été, ces constatations suffisent à établir que la mise en liberté de l'hémoglobine dans certaines extravasations sanguines n'est pas un simple processus d'autolyse mais s'effectue par un mécanisme d'hémolyse de même type que celui dont l'expérimentation nous a fait connaître la complexité.

Les auto-sensibilisatrices qui se développent dans ces conditions disparaissent d'ailleurs assez rapidement du liquide épanché et c'est ce qui, suivant toute vraisemblance, fait la rareté de leur constatation.

Leur fixation sur les globules rouges a probablement pour conséquence la fragilisation de ces hématies. C'est ainsi du moins que Guillain et J. Troisier, qui ont fait une longue étude de cette question, interprètent cette fragilité qu'ils ont mise en évidence dans certains cas d'hématome pleural. La fragilité globulaire qui peut être très marquée (hémolyse initiale dans des solutions à 1, 8 p. 100; 2, 5 p. 100) qui peut même exister pour le sérum du porteur a été constatée aussi par Widal et Joltrain, Castaigne et A. Weill, dans des cas d'hémorragie méningée.

L'hémoglobine, mise en liberté par l'hémolyse des globules dans les extravasats, peut se transformer ultérieurement sur place en pigment biliaire et les liquides d'épanchement donneront la réaction de Gmelin. Ce processus de *biligénie hémolytique locale* a été constaté non seulement dans le liquide de l'hémothorax (Guillain et Troisier, Chastenet de Gery et Froin) mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien des hémorragies méningées (Froin), dans les extravasats artificiels (Quincke Latschenberger). Il peut même se produire dans le sang stagnant et non extravasé, ainsi que l'ont vu Widal et Bénard dans de larges plaques d'érythème noueux.

Guillain et Troisier rapprochant toutes ces constatations faites dans le liquide des épanchements sanguins : existence d'hémolysines, fragilisation des globules, production de pigments *in situ*, ont comparé l'ensemble de ces phénomènes à ceux qu'on constate dans les ictères

hémolytiques et ont proposé de leur donner le nom d'ictère hémolytique local

Les maladies dans lesquelles on a pu invoquer un processus d'*hémolyse du sang circulant* sont d'ordre assez disparate. Il faut en effet distinguer entre les faits dans lesquels l'existence d'hémolysines a été expérimentalement démontrée et ceux dans lesquels on a seulement été logiquement amené à conclure à leur intervention mais sans que celle-ci ait été mise en évidence.

Nous donnerons d'abord un aperçu de la fréquence de l'existence dans le sérum humain d'hémolysines, nous verrons ensuite comment on en peut comprendre le rôle.

Le sérum humain normal contient, comme tous les sérums animaux, de l'alexine, en proportion d'ailleurs assez variable suivant les individus. Il est normalement hémolysant pour les globules d'un certain nombre d'espèces animales, en particulier pour les globules de lapin.

L'existence d'iso-hémolysines dans le sérum humain a été constatée, dès 1892, chez des chlorotiques par Maragliano. Plus tard M. Ascoli, J Camus et Ph. Pagniez (1901) en firent une étude systématique et en démontèrent la présence dans le sérum des sujets atteints de maladies très diverses. Puis de nombreuses recherches furent faites sur ce sujet par Eisenberg, Cattaneo, Micheli, Bezzola et beaucoup d'autres auteurs dont nous aurons occasion de citer plus loin les travaux. On trouvera une étude d'ensemble sur la question dans la thèse de A. Dufourt (Lyon, 1912).

On a pu mettre en évidence des iso-hémolysines dans les maladies les plus diverses, mais avec une fréquence inégale. Parmi les maladies infectieuses aiguës elles ont été signalées dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, le rhumatisme articulaire aigu, la rougeole, la scarlatine, le tétanos, l'érysipèle, l'érythème noueux, le purpura, etc. Elles sont surtout fréquentes dans la pneumonie (6 cas sur 16, Dufourt), la rougeole (8 sur 42, Dufourt), la fièvre typhoïde (7 sur 22 (Johnstone et Canning). Les iso-hémolysines des maladies aiguës disparaissent presque toujours au déclin de la maladie.

Dans les maladies chroniques, les iso-hémolysines ont surtout été constatées dans la tuberculose et le cancer, mais aussi dans la malaria, la syphilis, l'ankylostomiase, et incidemment au cours du diabète, du saturnisme, de certaines néphrites... Elles ont été cherchées d'une façon toute spéciale dans les ictères, l'hémoglobinurie, certaines anémies (Weissenbach).

C'est surtout chez les tuberculeux et les cancéreux que ces recherches ont été étendues. Dans la tuberculose, depuis les premières cons-

tatations d'Ascoli, de J. Camus et Ph. Pagniez, de très nombreuses recherches ont été faites, surtout par des auteurs américains (Ottenberg et Epstein, Crile, Weill, Smithies, etc...) Dufourt, en réunissant toutes ces statistiques, groupe 285 cas qui ont donné 155 cas d'iso-hémolysines (54 p. 100). Ces chiffres ne doivent pas être retenus d'une façon trop étroite, car il y a certainement d'importantes différences de technique entre les auteurs, mais cependant on peut conclure que la présence d'iso-hémolysines dans la tuberculose pulmonaire n'est pas rare. Elles paraissent relativement rares à la période de début, quand les lésions sont fermées, et augmentent de fréquence avec les progrès de la maladie. Il n'est pas besoin de dire que leur constatation ne saurait être retenue comme ayant une valeur de critérium diagnostic.

Dans le cancer on avait aussi voulu trouver dans la constatation d'iso-hémolysines un élément de diagnostic ; c'est ce qui explique le nombre considérable de travaux qui ont été consacrés à ce sujet. On peut seulement en conclure que dans le cancer la présence d'iso-hémolysines sériques est fréquente. Les statistiques globales sont assez suspectes car les pourcentages indiqués par les auteurs (Crile, Johnstone et Canning, Agazzi, Richardtz, etc...) sont tout à fait différents et laissent dès lors supposer d'importantes différences de technique. Sous cette réserve nous citerons les chiffres donnés par Weinberg dans un rapport en 1910, qui réunissait 714 observations avec 300 constatations positives. Les iso-hémolysines apparaîtraient surtout lorsque le cancer entre dans la phase d'ulcération ; elles existeraient dans le sarcome comme dans le carcinome et manqueraient tout à fait dans les tumeurs bénignes. On a signalé dans certains cas de cancer la présence d'iso-hémolysines thermostabiles qui, indépendantes de l'alexine et de la sensibilisatrice proviendraient alors de la tumeur.

La constatation *d'auto-hémolysines* est beaucoup plus exceptionnelle que celle des iso-hémolysines. A priori même il semblerait qu'on ne doit pas pouvoir trouver d'auto-hémolysine, cette substance ne devant pas s'accumuler dans le sang, mais au fur et à mesure de sa production se fixer sur les globules rouges. Il faut toutefois se rappeler que le sérum n'est pas le plasma, mais un produit cadavérique et qu'il pourrait être doué de propriétés que n'avait pas le plasma, que d'autre part des actions antagonistes de protection, peuvent exister dans le sang circulant qui viennent à manquer dans le sang *in vitro*. En fait les auto-hémolysines existent, mais sont très rares. C'est à elles qu'est dû le phénomène du sang laqué *in vitro*, mais pour en mieux étudier les caractères on les recherche suivant le procédé usuel : sérum et globules lavés.

On a décelé la présence d'auto-hémolysines dans quelques cas de rougeole, de scarlatine (Dufourt), de tuberculose (Dufourt, Macaigne et Pasteur-Vallery-Radot), de cancer, de malaria, de syphilis. Elle a surtout été recherchée dans l'hémoglobinurie et nous allons retrouver ces faits plus loin avec la réaction de Donath et Landsteiner. Celle-ci (hémolyse à 37° après séjour à 0°) a été recherchée systématiquement en dehors de l'hémoglobinurie par quelques auteurs. Frank sur 61 malades, l'a trouvée 8 fois (1 angine, 1 septicémie, 1 tuberculose pulmonaire, 2 fièvres typhoïdes, 3 pneumonies).

Les liquides d'épanchement non hémorragique : ascite, liquide pleural, qui contiennent normalement *de l'alexine* peuvent aussi être *iso-hémolysants*. J. Camus et Pagniez ont sur 15 exsudats pathologiques trouvé trois liquides hémolysants pour les globules d'autres individus que le malade. Depuis, la propriété iso-hémolysante a été souvent retrouvée. On avait pensé (Bard) qu'elle était propre aux épanchements cancéreux: les faits n'ont pas confirmé cette manière de voir. La propriété iso-hémolysante va ordinairement de pair avec celle du sérum sanguin, sans qu'il y ait de règle absolue, un des liquides pouvant être iso-hémolysant alors que l'autre ne l'est pas, ne l'est pas encore, ou ne l'est plus.

Signification de la présence d'hémolysines dans l'organisme. — Qu'il s'agisse d'iso ou d'auto-hémolysines une question importante se pose. Ces substances agissent-elles à la manière des hémolysines artificielles, c'est-à-dire par l'action combinée d'une sensibilisatrice et d'une alexine ? En d'autres termes un sérum, iso ou auto-hémolytique chauffé est-il réactivable par addition d'alexine fraîche ? La question dès les premières recherches à ce sujet avait paru complexe ; elle l'est restée. En effet J. Camus et Ph. Pagniez avaient montré que si certains sérums étaient réactivables et pouvaient dès lors être considérés comme contenant une sensibilisatrice, d'autres ne l'étaient pas et que leur propriété hémolysante, thermolabile ne pouvait être avec certitude attribuée à une sensibilisatrice. Depuis lors les recherches faites sur la réactivation des sérums iso-hémolysants chauffés ont donné des résultats analogues (Richardtz, Dufourt, etc.). Cette recherche est en réalité très délicate parce que la température de 58° à laquelle on porte le sérum pour l'inactiver paraît favoriser le dégagement des substances antihémolysantes qui viennent empêcher l'hémolyse. Aussi quand on inactive le sérum, non plus par le chauffage, mais par l'agitation prolongée à l'air (Dufourt), on réussit plus facilement à mettre en évidence la sensibilisatrice qui existe en fait. Il s'agit là de questions

délicates et complexes sur lesquelles on ne peut insister ici. Mais on peut retenir de ces faits que la mise en évidence de sensibilisatrice dans le sérum est souvent difficile à réaliser, même quand celle-ci existe. Il est de plus possible que dans un certain nombre de cas, fort rares probablement, la propriété iso-hémolysante du sérum relève de la présence d'autres substances hémolysantes que la sensibilisatrice et l'alexine : produits globulysants d'origine microbienne ou autre.

On vient de voir que la présence dans le sérum d'iso-hémolysines est loin d'être rare et que, pour beaucoup plus exceptionnelle, la présence d'auto-hémolysines a pu dans un nombre important de cas être relevée. Nous devons maintenant nous demander quel rôle jouent ces hémolysines et même si elles en ont un.

Pour les hémolysines des maladies aiguës qui ne s'accompagnent ni de déglobulisation marquée, ni d'hémoglobinurie, ni d'ictère, il est probable que leur rôle est minime et que leur présence transitoire dans le plasma n'a que peu de retentissement sur le jeu régulier de l'hémopoïèse et de l'hémolyse normales. Il n'en va pas de même très probablement des hémolysines qu'on trouve soit au cours d'états aigus impliquant une déglobulisation marquée, soit au cours d'états chroniques, avec ictère ou anémie. Nous abordons avec ces faits la question du rôle de l'hémolyse dans une physio-pathologie aux limites encore un peu incertaines. C'est qu'en effet il existe des faits cliniques avec constatation d'hémolysines (iso ou auto) dans le sérum et pour lesquels l'attribution à une hémolyse exagérée d'une partie des phénomènes observés paraît absolument logique. Et il existe d'autres faits sans constatation d'hémolysines, mais où en raison de modifications de la résistance globulaire, de signes de déglobulisation, d'analogies d'évolution on a été amené à supposer une action hémolytique importante dans la genèse des troubles. On conçoit que, comme nous le disions, les limites d'une telle physio-pathologie soient un peu incertaines. Essayons de procéder du simple au complexe en classant les faits sous quelques rubriques.

Rôle des hémolysines dans la pathogénie des syndromes anémiques. — Dans la *chlorose*, le rôle des hémolysines qui ont, d'ailleurs, été rarement constatées chez ces malades, paraît nul. Dans la plupart des *anémies pernicieuses* il en va de même. Mais il y a des cas de syndrome pernicieux où des constatations positives ont été faites. C'est ainsi que Chauffard et Troisier ont publié un cas d'anémie grave du type pernicieux avec subictère et présence d'une iso-sensibi-

lisatrice active dans le sérum sanguin. J. Troisier a rapporté quelques autres observations dans lesquelles il a été possible de déceler des hémolysines actives dans le sérum.

Comme d'autre part il existe des cas de syndrome d'anémie pernicieuse avec cholémie et excrétions pigmentaires exagérées (Quincke, Strumpel; forme ictérique de Chauffard et Laederich), c'est-à-dire impliquant un processus de globulolyse exagérée on peut conclure que dans l'anémie pernicieuse, certaines formes du syndrome paraissent relever d'un processus hémolytique anormal.

Dans certaines anémies symptomatiques les hémolysines ont peut-être aussi un rôle. On a vu par exemple que les hémolysines sont fréquentes dans le sérum des cancéreux et l'on connaît la déglobulisation souvent si marquée que présentent ces malades. Il est bien certain toutefois qu'il est impossible d'affirmer le rôle joué par ces modifications dans la genèse des états anémiques. Weissenbach qui a repris il y a quelques années, toute cette étude a conclu que « la fragilité globulaire et la présence des propriétés isolytique, ou iso-sensibilisatrice en particulier, paraissent être plutôt les témoins que la cause de l'hyperhématolyse et de l'anémie qu'elle entraîne ». C'est semble-t-il, conclure, de façon bien étroite et sans vouloir attribuer un rôle trop étendu à l'hémolyse, j'aurais tendance à être moins exclusif et à lui attribuer au moins une part dans la genèse de ces états anémiques.

Rôle des hémolysines dans la pathogénie de l'hémoglobinurie. — Voir le chapitre *Hémoglobinuries.*

Rôle des hémolysines dans la pathogénie des ictères. — Depuis les travaux de Minkowski et ceux de Chauffard qui ont isolé du groupe des ictères, l'ictère hémolytique congénital, ceux de Widal Abrami et Brulé qui ont fait connaître les ictères hémolytiques acquis, l'attention a été tout spécialement attirée sur les phénomènes hémolytiques dans les ictères. Cette question est traitée complètement par M. Brulé avec le chapitre des ictères dans un autre volume de ce traité et elle ne sera envisagée ici que du point de vue du rôle éventuel de l'hémolyse.

Dans les ictères à proprement parler hémolytiques, forme congénitale ou forme acquise, le sérum n'est ni auto ni iso-hémolysant et c'est en raison de l'anémie, des crises de déglobulisation, de la diminution de la résistance globulaire, des modifications des hématies qu'on a été amené à parler d'un processus hémolytique qui ne semble nullement être un processus hémolysinique. On a pensé (J. Troisier) que si la

constatation des auto ou iso-hémolysines dans ces ictères était presque toujours négative, le fait tenait à une fixation des hémolysines sur les globules, mais ce n'est qu'une hypothèse et, en réalité, il semble bien que les destructions globulaires qui existent indiscutablement dans ces ictères et sont à la base de toute la symptomatologie relèvent d'un autre processus que celui de l'hémolyse à proprement parler, tout au moins, de l'hémolyse humorale, sérique ou plasmatique.

Ce que nous venons de dire pour les grandes formes d'ictère hémolytique on pourrait le répéter pour les formes plus exceptionnelles qui ont été décrites au cours des maladies infectieuses des cirrhoses, de certaines polyglobulies, etc...

Il y a toutefois des formes *d'ictère hémolysiniques* ou du moins avec hémolysines dans le sang. Cette variété, décrite par Chauffard et Troisier, et dans laquelle la résistance globulaire est normale tant vis-à-vis des solutions salées que des sérums normaux, s'accompagne d'une anémie souvent grave. Les malades sont atteints d'un subictère urobilinurique transitoire ; il n'y a pas d'auto-agglutination des hématies.

Parmi les observations publiées d'ictère hémolysinique (J. Troisier, Darré, Gauckler et Giroux, etc.) il faut faire une place à part à une très intéressante observation de Chauffard et Vincent. Le malade auquel elle a trait fut frappé brusquement d'ictère avec hémoglobinurie. et on put constater chez lui de l'hémoglobinémie et la présence dans le sang d'une hémolysine. A un premier examen il y avait présence dans le sang d'iso et d'auto-hémolysine : le sang qu'on laissait coaguler était en partie laqué, le sérum détruisait les propres globules du malade. A un examen fait quelques jours plus tard l'auto-hémolysine avait disparu, mais le sérum était encore franchement hémolysant pour les globules d'autres individus. Quatre mois après la guérison de cette maladie aiguë le sérum n'avait plus qu'une activité iso-hémolysante très faible. Ce fait est donc un cas de transition qui montre chez un même individu le lien qui unit hémolyse, hémoglobinhémie, hémoglobinurie et ictère. Il a permis d'assister à l'évolution entière du processus et aux transformations des propriétés hémolysantes du sérum, d'abord auto-hémolysant, puis seulement iso-hémolysant.

***

Après avoir pris connaissance des faits nous pouvons essayer de résumer, en une vue d'ensemble et en schématisant un peu, le rôle de l'hémolyse en pathologie.

Les faits nous montrent d'abord que les notions acquises par l'étude expérimentale doivent en physio-pathologie humaine être élargies. En effet, à ne s'entretenir qu'à ces notions expérimentales le rôle de l'hémolyse serait à peu près nul. Tout ce que l'expérimentation a révélé a trait à l'*hétéro-hémolyse* et nous avons vu que ce n'est qu'à grand'peine qu'on est arrivé, en choisissant les espèces, à produire des iso-hémolysines de peu d'activité.

Si l'étude physio-pathologique n'avait permis d'aller plus loin, nous n'aurions à inscrire au compte de l'hémolyse que les quelques cas dans lesquels une transfusion maladroite a mis en présence deux sangs iso-hémolysants et a eu pour résultat une destruction massive avec hémoglobinurie consécutive. Ces faits existent ; j'ai eu pour ma part occasion d'en observer un très bel exemple, mais ils restent naturellement tout à fait exceptionnels. Outre leur caractère fort intéressant au point de vue pratique, ils ont une grosse valeur instructive. Ils nous démontrent en effet que les choses se passent *in vivo* de même façon chez l'homme que chez l'animal : l'agression hémolysinique a pour effet la mise en liberté d'une quantité massive d'hémoglobine et une élimination urinaire. Et, fait très important, il y a dans l'espèce humaine des iso-hémolysines assez actives pour donner *in vivo* une forte globulolyse. Enfin de ces cas de transfusion fâcheuse on peut conclure que les actions hémolytiques ne sont pas le propre du sérum, c'est-à-dire d'un produit cadavérique ; elles sont les mêmes quand on met en présence plasma et globules, puisque dans ces expériences de transfusion le sang injecté a conservé au maximum ses qualités et qu'il n'a point subi, même partiellement, le phénomène de la coagulation.

Ceci établi, l'existence d'iso-hémolysines humaines étant, comme on l'a vu, fréquente, celle des auto-hémolysines indiscutable, et leur rôle dans certains cas important, on peut se représenter les choses d'une façon un peu schématique de la manière suivante.

Chez l'individu normal il existe un processus régulier d'hémopoïèse et d'hémolyse. La production d'anticorps que pourrait entraîner la lyse globulaire est sans cesse neutralisée, et il se maintient au point de vue humoral un état d'équilibre entre les propriétés hémolysantes et antihémolysantes du plasma.

Ceci étant si l'organisme est appelé à résorber une certaine quantité de sang extravasé comme dans l'hémothorax par exemple cette résorption peut entraîner sur place la formation d'hémolysines et en mettant en présence globules et sérum de la circulation générale, globules et sérum de l'épanchement on pourra constater (ceci sera question d'opportunité et de moment) une rupture de l'équilibre montrant par exem-

ple que la sérosité de l'épanchement est auto-hémolysante (V. exemples plus haut). A ce moment le sérum du sang pourra continuer à être sans action sur les globules d'un individu normal. Quelques jours plus tard ce même sérum, après résorption de l'épanchement, pourra devenir iso-hémolysant, ainsi que Guillain et J. Troisier l'ont bien vu dans un cas. Et cette propriété iso-hémolysante pourra après un temps variable disparaître complètement, les choses étant rentrées dans l'ordre.

Suivant les moments le sang d'un individu peut donc, dans de telles circonstances, subir de profondes modifications qui feront de son sérum pour les globules d'un autre individu ce qu'est le sérum d'une espèce pour les individus d'une autre espèce et même les choses allant plus loin le sérum pourra pour un temps devenir auto-hémolysant.

Mais les résorptions globulaires ne sont pas seulement la conséquence d'extravasations ; les poisons, d'origine minérale, végétale, animale, les toxines microbiennes, les microbes eux-mêmes, certains parasites hématophages peuvent être l'occasion de grosses destructions globulaires, de résorptions plus ou moins massives. Ces résorptions vont mettre en action tout ce mécanisme complexe dont nous ne voyons encore que les rouages grossiers et le jeu de la résorption des antigènes et de la production des anticorps pourra réaliser les modalités les plus diverses. Au cours de ces opérations de compensation l'organisme peut être pour un temps victime du désordre humoral et on conçoit sans trop forcer les faits que l'auto-hémolyse puisse dans telle circonstance ajouter ses effets à ceux d'une maladie microbienne ou toxinique. Parfois même le processus hémolytique sera au premier plan, la cause microbienne ou toxinique aura passé inaperçue et l'observation portera seulement sur la phase sanguine, d'où ces maladies hémolysiniques dont on n'a encore vu que quelques exemples, d'un puissant intérêt, mais qui probablement doivent avoir une fréquence plus grande qu'il ne paraît quand on ne les cherche pas.

Y a-t-il enfin des maladies à proprement parler d'ordre hémolytique pur, qui ne représentent pas le contre-coup lointain de destructions exagérées, mais dont l'essence soit une sorte de viciation humorale primitive ; la chose est possible et l'hémoglobinurie paroxystique tend à nous faire penser que par un mécanisme encore obscur de telles maladies plasmatiques et globulaires puissent exister.

Peut-on aller encore plus loin et rattacher à un processus d'hémolyse des maladies comme certaines anémies, comme les ictères hémolytiques dans lesquelles l'examen du laboratoire ne révèle que des altérations globulaires, sans modifications des propriétés humorales, sans auto, sans iso-hémolysines ? La chose nous semble discutable et mieux

vaut sans forcer les choses ne pas chercher à reculer des frontières dont les limites ne sont pas encore tout à fait nettes, mais dont il y a intérêt tout au moins à jalonner le tracé, en pays connu.

Même avec ces limites le rôle joué par l'hémolyse en pathologie semble considérable. C'est une question encore en pleine évolution. D'une connaissance plus approfondie de la fréquence et du mécanisme exact de l'hémolyse, on est en droit d'attendre de grands progrès, tant au point de vue doctrinal qu'au point de vue des applications thérapeutiques.

CHAPITRE III

ANALYSE PHYSIQUE ET CHIMIQUE DU SANG

Par René Hazard.
Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

Le développement qu'ont pris en ces quelques dernières années les méthodes de dosage des différents éléments du sang est tout à fait remarquable. Il était d'ailleurs prévu, souhaité, puisque c'est de lui que dépend la solution de maints problèmes de physiologie et de pathologie. Suivre les changements de composition du « milieu intérieur », c'est saisir le plein mouvement des échanges entre les tissus, entre les organes. Auprès des renseignements que peut donner l'analyse du sang, les notions que l'on peut tirer de l'analyse de l'urine nous apparaissent singulièrement moins instructives parce qu'incomplètes et indirectes, le rein étant venu établir son contrôle sur ce qui ne s'échappe d'ailleurs de l'organisme que par une des portes de sortie.

Mais pourquoi la question de l'analyse du sang n'a-t-elle pas évolué plus tôt et plus vite ? C'est que l'on s'est heurté et que l'on se heurte encore à de grosses difficultés. Certains éléments du sang y figurent en quantité tellement faible que leur dosage est jusqu'ici demeuré impossible. Pour d'autres, si le dosage est possible, à condition d'opérer sur des volumes de sang considérables, il reste impraticable en clinique où l'on s' fforce — surtout quand il s'agit de faire des examens répétés — d'enlever au malade le moins de sang possible.

Pour résoudre le problème il faut avoir recours à des méthodes spéciales qui permettent d'opérer sur des quantités minimes de sang (1),

(1) Quelques auteurs poussent même un peu trop loin le souci d'opérer sur des quantités très faibles de sang. Dans la méthode d'Ivar Bang par exemple, doser le glucose dans deux gouttes de sang, constitue un tour de force dont les résultats semblent devoir être fortement entachés d'erreur.

il faut mettre en œuvre des *méthodes de microdosage* Beaucoup sont nées déjà et beaucoup d'autres viendront, sans nul doute. Leur éclosion est même si récente et si rapide qu'il est difficile d'en faire une étude critique et de préjuger de leur avenir alors qu'elles n'ont pas encore reçu l'indispensable contrôle du temps et de l'expérience.

Bien des méthodes parmi celles qui sont données ici sembleront plus tard imparfaites, mais nous n'avons pas d'autre prétention que d'exposer impartialement l'état actuel de la question.

Le lecteur trouvera rassemblé ici à peu près tout ce qui concerne l'analyse physique et chimique du sang.

Nous avons négligé systématiquement toutes les méthodes inspirées de la technique bactériologique qui sont exposées dans le tome XXVII de cet ouvrage.

Nous nous sommes placé uniquement du point de vue pratique et il ne sera presque jamais question ici que de techniques. L'étude des variations de beaucoup d'éléments n'étant pas encore assez poussée pour que les résultats obtenus puissent être considérés comme définitivement acquis, nous nous contenterons le plus souvent d'indiquer la quantité normale de l'élément dosé. Nous suivrons l'ordre indiqué par le tableau suivant dans lequel nous avons donné la quantité approximative de sang ou de sérum nécessaire pour la détermination d'un élément donné.

Prélèvement. — On voit d'après ce tableau que l'analyse des différents éléments les plus souvent soumis au dosage exige des quantités de sang ou de sérum extrêmement variables suivant le corps envisagé et même suivant la technique adoptée pour un élément donné.

Lorsque quelques gouttes de sang suffisent, on fait le prélèvement par piqûre du doigt après qu'on aura lavé à l'alcool ou à l'éther et séché celui-ci.

Quand il faut un volume important, la ventouse scarifiée et la ponction veineuse sont indiquées.

Le sang prélevé par ventouses est quelquefois souillé d'un peu d'alcool ou d'un peu d'eau. La chose peut avoir son importance puisqu'il faut toujours éviter de diluer le sang et tout spécialement quand on veut mettre en œuvre des méthodes d'analyse physique particulièrement sensibles.

Le prélèvement *par ponction veineuse* est à l'abri de ces critiques à condition que l'on emploie une seringue et une aiguille bien sèches : c'est le procédé de choix.

Quand on doit opérer sur le sang total on empêche sa coagulation

en l'additionnant de certains corps dont le plus employé à juste titre est le fluorure de sodium, à la dose de 2 à 3 gr. par litre, qui assure en même temps la conservation du sang et empêche la glycolyse Les oxalates sont également employés.

Quand on opère sur le sérum, le sang ne subit aucune addition. On

		SANG	SÉRUM
Analyse physique.	1. Examen spectroscopique	Quelques cent. cubes	
	2. Densité. . .	De 1 à qu iques gouttes.	
	3. Hydrémie .	. . . . .	1 goutte.
	4. Viscosité . .	Quelq. cc.	
	5. Coagulabilité.	Quelques gouttes.	
	6. Numération globulaire. ,	Quelques gouttes.	
	7. Valeur globulaire. . . .	. . . . .	
	8. Résistance globulaire. .	1 à 2 cent. cubes.	
	9. Examen cryoscopique	. . . . .	Quelques cent. cubes
Analyse chimique.	10. Gaz du sang. Oxyde de carbone . . .	Quelq. cc. 1 à 25 cent. cubes.	
	11. Résidu sec.	Quelques gouttes	
	12. Eléments minéraux . .	. . . . .	5 à 10 cent. cubes.
	13. Chlorures*	. . . . .	5 cent. cubes.
	14. Alcalinité.		
Analyse chimique.	15. Matières albuminoïdes.	. . . . .	25 cent. cubes.
	16. Fibrine . .	30 cent. cubes.	
	17. Hémoglobine.	2 gouttes à 2 gr.	
	18, Azote total (non protéique)	. . . . .	2 à 30 cent. cubes.
	19. Urée. . . .	. . . . .	10 c. cubes
	20. Constante d'Ambard. .		
	21. Azote résiduel.		
	22. Acide urique	5 à 10 cent. cubes,	5 à 10 cent. cubes.
	23. Glucose . .	De quelques gouttes a 50 cc .	
	24. Lipoïde. Cholestérine	. . . . .	2 à 20 cent. cubes.
	25. Acide oxalique.		
	26. Acides biliaires, . . .	. . . . .	2 cent. cubes.
	27. Pigments biliaires .	. . . . .	Quelques cent. cubes
	28. Urobiline .	. . . . .	10 c. cubes

le recueille ici encore dans des vases secs et l'on prend soin d'éviter l'évaporation en le conservant dans des tubes à essai bien bouchés.

On aura soin de noter la coloration du sérum qui se sépare du caillot. Ce sérum est normalement teinté en jaune très légèrement rosé par des traces d'hémoglobine. Dans le cas d'ictère sa coloration est jaune verdâtre.

Examen spectroscopique du sang.

On emploie habituellement le spectroscope à vision directe. Le sang à examiner est placé dans une cuve à faces parallèles de 1 centimètre d'épaisseur.

Voici les spectres d'absorption de l'hémoglobine et de ses dérivés que l'on peut reconnaître au spectroscope (fig. 9).

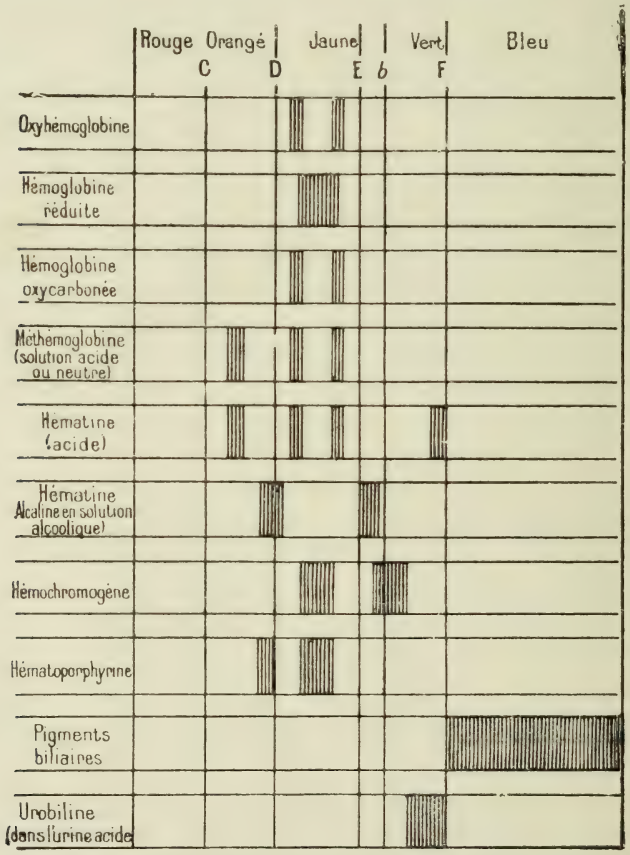


Fig. 9. — Bandes d'absorption au spectroscope : en strié les bandes obscures.

Rappelons que l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine existent seules dans le sang normal.

Oxyhémoglobine. — Le spectre est le plus net pour des solutions d'oxyhémoglobine allant de 0,10 à 0,60 p. 1.000 ou pour des dilutions

aqueuses de sang à 1/25 jusqu'à 1/100, ces liquides étant examinés sous une épaisseur de 1 centimètre.

On observe deux bandes entre D et E dans la région du jaune et du vert : la première près de D plus étroite et à bords plus nets ; la deuxième près de E et à bords plus estompés.

On remarque aussi une large bande peu opaque dans le violet.

Signalons enfin que les solutions d'oxyhémoglobine absorbent les rayons ultra-violets (1).

Hémoglobine. — Sous l'action des réducteurs (sulfhydrate d'ammoniaque, hydrosulfites) l'oxyhémoglobine se transforme en hémoglobine. Si dans le liquide qui a donné le spectre de l'oxyhémoglobine on verse I ou II gouttes de sul hydrate d'ammoniaque, on voit les deux bandes donner dans l'espace clair qui les séparait une seule bande : celle de Stockes.

Hémoglobine oxycarbonée. — Quand on agite du sang avec de l'oxyde de carbone il se forme de l'hémoglobine oxycarbonée dont le spectre d'absorption est sensiblement identique comme position et comme aspect à celui de l'hémoglobine.

Mais on sait que la carboxyhémoglobine ne donne pas sous l'action des réducteurs, du sulfhydrate d'ammoniaque par exemple, la bande unique de Stockes.

Méthémoglobine. — Sous l'action d'agents très divers (oxydants : chlorate de potasse ; réducteurs ; certains composés aromatiques : acétanilide, bleu de méthylène, etc.), l'oxyhémoglobine se transforme en méthémoglobine et le spectre d'absorption change d'aspect.

Hématine. — L'hématine est produite par le dédoublement de l'oxyhémoglobine (c'est sous forme d'hématine que l'on retrouve l'hémoglobine dans les matières fécales).

Son éther chlorhydrique est l'hémine (cristaux de Teichmann). Traitée par les réducteurs l'hématine donne l'hémochromogène ; par les acides forts elle donne l'hématoporphyrine.

Densité du sang.

Quand on veut la déterminer *avec précision* on pèse un petit tube de verre mince d'abord vide, puis rempli de sang, enfin rincé et rempli d'eau distillée à la même température. Le rapport entre le poids du sang et celui de l'eau donne la densité du sang.

(1) Voir l'importance de ce fait en Biologie dans E. Lambling, *Précis de Biochimie*. Masson, 3e édition, 1921, p. 254

Quand on veut une *mesure approximative*, on laisse tomber une goutte de sang dans un mélange de chloroforme et de benzine (Hammerschlag) fait ou corrigé par addition de l'un ou de l'autre des deux liquides dans des proportions telles que la goutte de sang reste en suspension dans le mélange. On détermine alors la densité de celui-ci qui donne celle du sang.

On peut se servir aussi d'un mélange de tétrachlorure de carbone et d'huile d'olive (Dastre).

La densité moyenne du sang normal oscille entre 1050 et 1060. Elle varie dans les états pathologiques de 1025 à 1070.

Hydrémie (1).

Le dosage des albumines totales permet de connaître exactement le degré de dilution ou de concentration du sérum.

Pour évaluer *cliniquement* l'hydrémie on fera appel à la *méthode réfractométrique.*

Méthode réfractométrique. — Le sang sera prélevé toujours de la même manière — quel que soit le procédé de prélèvement choisi — si l'on veut obtenir des résultats comparables entre eux. On le laisse se coaguler en tube fermé et l'on se sert du *réfractomètre à immersion de Pulfrich modifié par M. Reiss.* « Cet instrument (2) se compose essentiellement d'une lunette dont l'oculaire est muni d'une échelle graduée; à l'autre extrémité de la lunette se trouve un prisme en verre résistant dont l'angle réfringent mesure 63 degrés. A celui-ci est adjoint un second prisme (dit prisme auxiliaire) à réflexion totale. C'est entre les deux prismes que l'on dépose la goutte du sérum à examiner. L'appareil étant solidement et hermétiquement clos est immergé dans une cuve à eau maintenu à une température constante de 17°,5. Le rayon lumineux réfléchi par une glace placée à 45 degrés au-dessous de l'objectif se réfracte en traversant le sérum, d'où formation dans l'appareil d'une plage sombre dont on peut apprécier très exactement l'étendu grâce aux graduations de l'échelle. La précision est encore augmentée par une vis micrométrique annexée à l'oculaire permettant de lire les dixièmes de degré de l'échelle. On arrive ainsi à avoir des indices de réfraction à 6 décimales. Les graduations de

(1) Le lecteur trouvera un exposé complet de la question dans la thèse de M. E. Vaucher, *l'Hydrémie des brightiques et des cardiaques œdémateux* (Paris, Jules Rousset, 1911), à laquelle nous avons emprunté les éléments de ce chapitre.

(2) E. Vaucher, p. 17 et suiv.

l'échelle correspondent à des indices de réfraction qui sont indiqués dans des tables spéciales permettant de convertir par simple lecture, en grammes d'albumine par litre, le chiffre de l'échelle.

Principe de la méthode. — « Chez un individu normal l'indice de réfraction du sérum varie entre les chiffres de 1,34873 et 1,35168 (à la température de 17°,5). Un sérum contient 8 p. 100 de substances colloïdes et 1 p. 100 de substances cristalloïdes. Dans les circonstances normales les substances cristalloïdes du sérum ont un indice qui ne s'écarte pas de 0,00277. Seuls les colloïdes font varier l'indice total. M. Reiss a calculé que chaque fois qu'une solution albumineuse augmente de 1 p. 100 d'albumine, son indice de réfraction s'élève de 0,00172. Connaissant donc l'indice de réfraction d'un sérum donné, il est facile d'en déduire la teneur en albumine de ce sérum par l'opération suivante : on retranche de l'indice de réfraction du sérum le chiffre représentant l'indice de réfraction de l'eau distillée, c'est-à-dire 1,33320, plus celui des cristalloïdes 0,00277, l'un et l'autre supposés fixes. Le chiffre trouvé est divisé par 0,00172, indice de réfraction d'une solution albumineuse à 1 p. 100. Le résultat de cette division nous donne la quantité d'albumine contenue dans 100 grammes du sérum examiné. En pratique, il n'y a qu'à se reporter au tableau si commode dressé par M. Reiss.

INDICES DE RÉFRACTION DU SÉRUM	DEGRÉ DE L'ÉCHELLE DU RÉFRACTOMÈTRE	ALBUMINE POUR 100 CC. DE SÉRUM	DIFFÉRENCES EN ALBUMINE POUR 1° DE L'ÉCHELLE
1,33590	22		
1,33628	23		
1,33667	24		
1,33705	25	0,63	
1,33896	30	1,74	0,220
1,34086	35	2,84	0,220
1,34275	40	3,94	0,220
1,34461	45	5,03	0,218
1,34650	50	6,12	0,216
1,34836	55	7,20	0,216
1,35021	60	8,28	0,216
1,35205	65	9,35	0,214
1,35388	70	10,41	0,212

« Il suffit de lire le degré de l'échelle du réfractomètre et de consulter le tableau qui indique la quantité d'albumine correspondante pour 100 cc. de sérum. »

Causes d'erreur et corrections (1). — « La présence dans le sang de cer-

(1) E. Vaucher déjà cité, p. 23.

tains corps en excès (urée, sucre, pigments biliaires, graisse) fait varier l'indice réfractométrique. Il y a lieu dans ces cas de faire quelques corrections » pour rétablir la concordance entre le poids d'albumine trouvé au réfractomètre et le poids réel par pesée.

L'addition de 1 p. 100 d'urée à une solution albumineuse fait augmenter l'indice de réfraction de celle-ci de 0,0010 à 0,0017.

Au-dessus de 2 gr. d'urée par litre on peut avoir une erreur dépassant 1 gr. d'albumine par litre. Dans le cas de sérums des azotémiques du chiffre d'albumine trouvé par la lecture ordinaire du réfractomètre,

Si le sérum contient	1	d'urée on retranche	0,60	d'albumine.
—	2	—	1,20	—
—	3	—	1,80	—
—	4	—	2,50	—
—	5	—	3,20	—
—	6	—	4	—

L'addition de 1 p. 100 de sucre à un liquide albumineux fait augmenter de 0,0009 à 0,0015 l'indice de réfraction de celui-ci.

On aura dans le cas des sérums hypersucrés des différences sensibles entre le chiffre vrai d'albumine et celui qu'indique le réfractomètre, et les chiffres fournis par celui-ci perdront de leur intérêt quand le sérum renfermera du sucre en excès ; et aussi de l'acétone et de l'acide βoxybutyrique. Il en sera de même dans le cas des sérums lactescents et des sérums riches en pigments biliaires.

Mesure de la viscosité du sang.

Cette mesure se fait d'habitude avec le viscomètre de Walter Hess qui permet d'évaluer la viscosité du sang à travers un tube capillaire par comparaison avec celle de l'eau.

Description de l'appareil. — Ce viscosimètre (fig. 10) se compose essentiellement de deux tubes de verre M1 et M2 réunis par le tube T. Le robinet H permet d'interrompre la communication entre les deux tube dans lesquels on peut soit aspirer, soit refouler du liquide par le jeu du tube ventilateur V muni de l'ouverture O, adapté à une poire en caoutchouc.

M2 se rétrécit en K2 puis reprend en G son diamètre normal, M1 se rétrécit en K1 ; à la partie libre de K1 on peut adapter un tube mobile E qui sert de tube à prélèvement. Ce tube E est creusé, dans l'extrémité qui s'ajuste à K1, d'une dépression cupuliforme. On le fixe au moyen du ressort F sur la planchette M.

Le viscosimètre de Hes est livré par le commerce accompagné de pipettes, de tubes à prélèvement de rechange, d'eau distillée et d'ammoniaque.

Technique. — On remplit d'abord d'eau distillée le tube M2. On dispose au bout libre de G une pipette rempli d'eau distillée. On ouvre H et aspire avec la poire en caoutchouc. Quand l'eau est montée jusqu'au 0 de l'échelle de M2 on ferme H.

On fait alors le prélèvement du sang : après avoir lavé à l'alcool ou à l'éther et bien séché l'extrémité d'un doigt on fait une piqûre : le sang qui s'écoule (1) est aussitôt recueilli par capillarité dans le tube E. Dès qu'il a rempli l'extrémité cupuliforme de E on ajuste celle-ci au bout libre de K1 et l'on fixe le tube E par le ressort F.

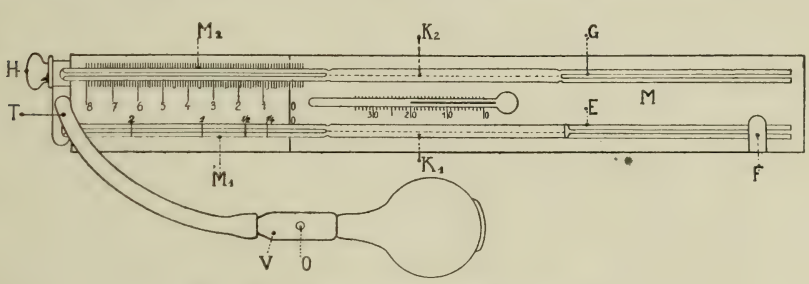


Fig. 10. — Viscosimètre de Walter Hess.

On fait alors une aspiration pour amener le sang au même niveau que l'eau distillée, c'est-à-dire au 0 de M1.

Il reste à faire la mesure proprement dite de la viscosité. Après avoir ouvert le robinet H, on fait une aspiration qui fait monter les liquides dans les deux tubes. Quand le sang a atteint en M1 une certaine hauteur, la division 1 par exemple, on arrête l'aspiration et l'on constate que l'eau distillée est montée à un certain niveau : on lit la division de M2 qui correspond à ce niveau : le chiffre lu est le chiffre de la viscosité du sang par comparaison avec celle de l'eau distillée.

La détermination étant faite, on refoule l'eau jusqu'au 0 de M2 et on chasse le sang de K1 et de E qu'on lave ensuite à l'ammoniaque par aspiration et refoulement.

L'ammoniaque étant complètement chassée, l'appareil est prêt pour une autre détermination.

Entre deux déterminations espacées, il est bon de laisser le tube K1 rempli d'ammoniaque qui évite l'encrassement de ce tube.

(1) Le sang doit s'écouler spontanément et non par pression.

Normalement on trouve comme chiffre de viscosité sanguine de 3,8 à 4,5 : moyenne 4,2.

Au-dessus du 4, 5, viscosité augmentée ; au-dessous de 3, 8, viscosité diminuée.

« Les causes de diminution de la viscosité sont, en général, l'anémie globulaire, l'augmentation de l'hydrémie, la diminution du taux d'acide carbonique, l'hypoglycémie ou l'hypo-uricémie.

« Les causes d'augmentation sont les influences inverses (1). »

Mesure de la coagulabilité du sang (voir page 34).

Numération des globules (voir page 5).

Valeur globulaire.

Il existe un raport qui lie le nombre des hématies et la quantité d'hémoglobine dont ils sont porteurs : c'est en quelque sorte la charge des hématies en hémoglobine.

En comparant pour un sang donné ce rapport à sa valeur dans le sang normal, on établit la *valeur globulaire* du sang examiné.

Par définition, la détermination de cette valeur globulaire exige la connaissance du nombre de globules rouges et de la teneur du sang en hémoglobine.

Pour l'obtenir, on multiplie la valeur relative de l'hémoglobine H du sang examiné exprimée en p. 100 de la normale, c'est-à-dire $\frac{H}{100}$ par le rapport entre le nombre normal d'hématies par millimètre cube (4.500.000) et le nombre d'hématies (h) trouvé pour le sang examiné.

Valeur globulaire :

$$VG = \frac{H \times 4.500.000}{100 \times h}.$$

Dans le sang normal où $H = 100$ et $h = 4.500.000$, on aura :

$$VG = \frac{100 \times 4.500.000}{100 \times 4.500.000} = 1.$$

La valeur globulaire du sang normal = 1.

(1) Noël Fiessinger, *les Diagnostics biologiques en clientèle*. 2e édition. Paris, A. Maloine et Fils, 1921, p. 175.

Dans un sang d'anémique où H = 30 et h = 3.000.000, on aura :

$$VG = \frac{30 \times 4.500.000}{100 \times 3.000.000} = 0,45.$$

Il ne faut pas perdre de vue que cette valeur globulaire n'est qu'un rapport assez artificiel qui ne donne en somme que des indications sur la charge relative des globules et que l'on peut trouver une valeur globulaire normale, égale à l'unité, pour un sang qui ne renferme ni assez d'hémoglobine, ni assez de globules : la valeur globulaire est d'ailleurs dans ce cas d'un intérêt considérable.

Par exemple si H = 30 et h = 1.350.000, on aura :

$$VG = \frac{30 \times 4.500.000}{100 \times 1.350.000} = 1.$$

« La valeur globulaire est très diminuée dans toutes les chloroses, chloroanémies, infectieuses ou toxiques.

« Elle est diminuée dans les anémies posthémorragiques, dans les leucémies, en général dans toutes les affections du sang.

« Mais elle est normale ou augmentée dans les anémies pernicieuses à évolution grave (1). »

Résistance globulaire (voir page 45).

Examen cryoscopique.

L'examen cryoscopique du sang, c'est-à-dire la détermination de son point de congélation, est basé sur les lois physiques qui ont été établies par Raoult.

La solution d'un corps quelconque dans l'eau amène l'abaissement du point de congélation de cette eau. Cet abaissement est proportionnel au nombre de molécules dissoutes. Deux solutions qui renferment le même nombre de molécules ont le même point de congélation; elles représentent la même tension osmotique ; elles sont « isotoniques ».

Le point de congélation d'une solution est représenté par la lettre Δ.

(1) Noël Fiessinger, *les Diagnostics biologiques en clientèle*, 2e édition. Paris, A. Maloine et Fils, 1921, p. 162.

On détermine le plus généralement le Δ du sérum (qui ne diffère de celui du plasma ou du sang total qu'à 1 à 2 centièmes de degré près).

On conseille de faire le prélèvement par ponction veineuse, les ventouses donnant difficilement un sérum qui ne soit souillé ni par l'eau ni par l'alcool.

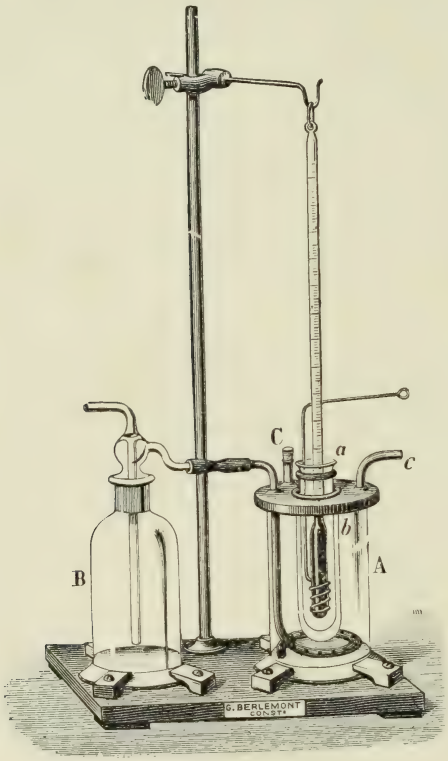


Fig. 10 *bis*. — Appareil à cryoscopie de Claude et Balthazard.

On emploie l'appareil de Claude et Balthazard (fig. 10 *bis*). On verse assez de sérum dans le tube *a* pour que le liquide mouille entièrement la cuvette du thermomètre et affleure sensiblement au niveau du couvercle du flacon A. Le tube *b* reçoit jusqu'à un niveau inférieur à celui du sérum de l'alcool qui sert de manchon conducteur.

Après avoir rempli aux trois quarts d'éther le flacon A on relie le tube *c* à la trompe à eau. L'air aspiré passe en B dans un flacon où il barbote dans l'acide sulfurique concentré pour se dessécher. Son passage dans l'éther en A provoque une active volatilisation de celui-ci d'où abaissement rapide de température.

Quand la température du sérum est arrivée au voisinage de 0°, on agite celui-ci au moyen de l'agitateur. Lorsqu'on atteint le point de congélation du sérum la colonne de mercure du thermomètre (1) remonte et se maintient fixe pendant quelques instants. Le degré lu à ce moment est le Δ cherché.

Il y a lieu de vérifier souvent le zéro du thermomètre avec de l'eau distillée.

Si le degré observé dans ce cas est différent de 0°, soit au-dessous — *n*

(1) On emploie un thermomètre particulièrement sensible, gradué en centièmes de degré.

soit au-dessus $+ n$, dans toute détermination ultérieure on retranchera $- n$ ou on ajoutera $+ n$.

Normalement le sérum sanguin se congèle à — 0°,56, c'est-à-dire que $\Delta = 0,56$. C'est le Δ d'une solution de chlorure de sodium à 9,3 p. 1.000,

Ce Δ du sérum normal se maintient très fixe, à l'état de santé, témoignant de la constance de la concentration moléculaire de l'organisme.

Il peut dans divers états pathologiques s'abaisser au-dessous (*hypotonie*) ou s'élever au-dessus (*hypertonie*) de sa valeur habituelle.

Gaz du sang.

L'étude des gaz du sang se fait après leur extraction dans le vide.

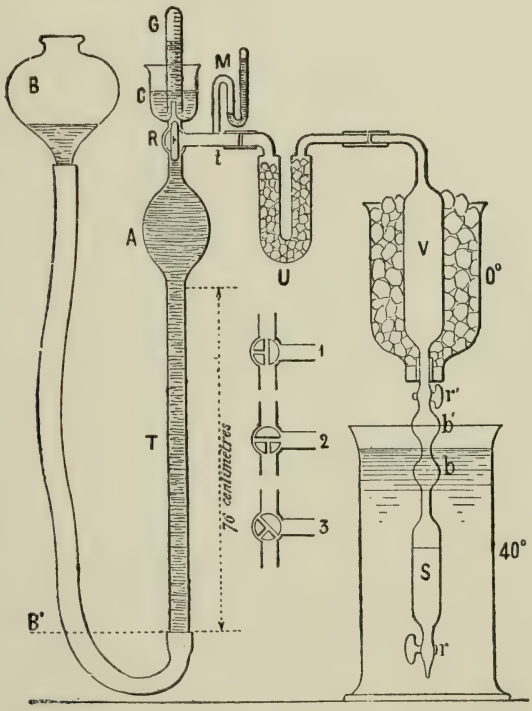


Fig. 11. — Appareil pour l'extraction des gaz de sang. Pompe à mercure et appareil d'A. Gautier.

On emploie le plus généralement dans les laboratoires l'appareil dout on trouvera le schéma ci-dessus (fig. 11).

Une pompe à mercure permet de faire le vide dans tout l'appareil. Elle est reliée par l'intermédiaire : du robinet R à trois voies, du tube U rempli de morceaux de verre imprégnés d'acide sulfurique qui retiendront les dernières traces d'eau de l'appareil; et du vase V qui, entouré de glace, condensera la majeure partie de cette eau, avec l'appareil S qui a été imaginé par A. Gautier (1).

Cet appareil se compose d'une pipette de 300 cc. de capacité environ : elle est terminée en bas par une tubulure effilée et un robinet *r*; en haut par deux boules *b*, *b'* et le robinet *r'*.

Avant de faire le prélèvement du sang, on introduit dans cette pipette S 1/50e d'environ de son volume de solution d'oxalate de potasse à 1 p. 100 qui évitera la coagulation et une goutte d'huile qui supprimera la mousse produite au cours de l'extraction. On pèse le tout.

Les différentes parties de l'appareil étant ajustées, on fait le vide par le jeu de la pompe à mercure.

On fait alors le prélèvement du sang. On fixe en *r* une canule de caoutchouc remplie de la solution d'oxalate de potasse à 1 p. 100 et on adapte cette canule directement sur le vaisseau.

Le sang monte dans la pipette. Quand il l'a remplie au 1/3 ou au 1/2, on ferme *r*, enlève la canule et entoure la pipette S d'un manchon d'eau maintenue à 40°. Le sang bout : on favorise le dégagement des gaz qui s'amorce aussitôt en donnant quelques coups de la pompe à mercure. On les recueille sur le mercure dans le tube gradué G.

Pour savoir sur quelle quantité de sang on a opéré, on repèse la pipette S. La différence de poids observée avec la pesée précédente donne la somme sang + solution d'oxalate de la canule dont il est facile de calculer la quantité.

Le poids du sang prélevé ainsi obtenu doit être augmenté de la petite quantité d'eau que le sang a perdue au cours de l'opération. Le vase V en a condensé la majeure partie qui est retombée dans la pipette S ; une faible quantité, échappée à V, s'est condensée dans le tube U que l'on a pesé avant et que l'on repèse après l'opération.

Quand l'extraction directe des gaz est faite, on introduit, suivant la technique d'A. Gautier, par simple aspiration en *r*, une solution aqueuse d'acide tartrique qui déplace l'acide carbonique combiné aux alcalis et l'on fait jouer la pompe à nouveau.

Les gaz recueillis en G sont soumis à l'analyse systématique. On absorbe l'acide carbonique par la potasse ; l'oxygène par addition à la

(1) A. Gautier, *Leçons de chimie biologique normale et pathologique*. Paris, Masson, 1897, p. 424.

potasse d'acide pyrogallique. Le reste du gaz est compté le plus souvent comme azote bien qu'il y ait encore à côté de ce gaz des traces d'hydrogène, de méthane et d'oxyde de carbone.

Quand on veut évaluer spécialement la quantité de ce dernier gaz, on peut l'absorber par le chlorure cuivreux chlorhydrique, mais il vaut mieux avoir recours à la méthode spéciale de dosage qui a été mise au point par Nicloux (Voir plus loin).

On trouve normalement pour 100 cc. de sang (sang de chien),

	SANG ARTÉRIEL	SANG VEINEUX
Oxygène	19 cc.	11 cc.
Acide carbonique. . . .	39 cc.	46 cc.
Azote	1 cc., 8	1 cc.,8

mais ces quantités absolues peuvent varier légèrement suivant l'origine du sang et l'activité des organes dans lesquels il a été prélevé.

État des gaz dans le sang. — La plus grande partie de l'oxygène est en combinaison avec l'hémoglobine ; le reste est à l'état de simple dissolution dans le plasma.

La quantité maxima d'oxygène que le sang peut fixer par agitation avec ce gaz (*capacité respiratoire*) est chez l'homme de 26 cc. environ pour 100 cc. de gaz.

L'acide carbonique est soit simplement dissous (1 cc. 5 dans le sang artériel ; 3 cc. 5 dans le sang veineux p. 100), soit pour la plus grande partie combiné (*a*) dans le plasma avec les carbonates alcalins, les matières protéiques, l'alcali des globulinates alcalins et d'autres substances sans doute; (*b*) dans les globules à l'état de complexes dans lequel l'hémoglobine jouerait un rôle prépondérant (1).

L'azote est en simple dissolution.

Oxyde de carbone. — *Recherche.* — La recherche qualitative de l'oxyde de carbone dans le sang se fait aisément par l'examen spectroscopique de ce sang. Convenablement dilué, le sang montre les deux bandes d'absorption de la carboxyhémoglobine, analogues à celles de l'oxyhémoglobine .

Elle se différencie de cette dernière par ce fait que l'addition au sang d'un réducteur (quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque)

(1) Voir E. Lambling, *Précis de biochimie.* Paris, Masson, 3e édition, 1921, p. 284 et suiv.

est sans action sur la carboxyhémoglobine, tandis que dans les mêmes conditions les deux bandes de l'oxyhémoglobine se résolvent en une bande intermédiaire unique (bande de Stockes).

Dosage. — Le dosage de l'oxyde de carbone dans le sang peut se faire comme celui des autres gaz du sang en employant la méthode générale qui a été indiquée plus haut.

Cependant on a le plus souvent recours à la *technique de Nicloux* (1).

Le sang est traité dans le vide par l'acide phosphorique dans un appareil spécial. On recueille un mélange d'oxygène, d'acide carbonique, d'azote et d'oxyde de carbone. On enlève l'acide carbonique par absorption alcaline jusqu'à ce que le volume gazeux ne diminue plus : on note ce volume. On ajoute alors au mélange de gaz restant de l'oxygène et l'on fait dans un eudiomètre la combinaison $CO + O = CO^2$, sous l'influence des étincelles électriques. L'acide carbonique formé est absorbé par la potasse : la nouvelle différence de volume produite donne aussitôt sa quantité d'où l'on passe aisément à celle de l'oxyde de carbone.

Lorsque l'on dispose d'un volume de sang important, 25 à 10 cc. on emploie l'appareil ordinaire de Nicloux.

Lorsqu'on veut faire le dosage sur de très faibles quantités de sang (2 et même 1cc.), on emploie un appareil plus petit et l'on fait alors usage d'un eudiomètre de très petites dimensions.

L'appareil de Nicloux permet en outre de déterminer : 1° *la capacité maxima d'absorption du sang pour l'oxyde de carbone* qui est l'analogue de la capacité respiratoire du sang : volume d'oxygène (ou de CO) fixé par 100 cc. de sang ; 2° *le coefficient d'empoisonnement* (Balthazard et Nicloux) qui est « le rapport de la quantité d'oxyde de carbone contenu dans le sang au moment de l'empoisonnement à la quantité que ce même sang peut absorber lorsqu'il est saturé au maximum ».

Résidu sec.

On tare deux verres de montre, l'un recouvrant l'autre.

On fait tomber dans l'un une petite quantité de sang dont une nouvelle pesée donne le poids.

(1) Pour la description complète de l'appareil et la technique détaillée, voir les articles de Nicloux, dans le *Bulletin de la Société de chimie biologique*, n° 3 (juin-juillet-août) 1920 et n° 6 (juillet-août) 1921.

On procède alors à la dessiccation du sang par un étuvage à 100° prolongé jusqu'à poids constant (soit pendant environ 24 heures), en soulevant ou en enlevant le verre qui sert de couvercle.

On remet alors celui-ci dans sa position première et on évalue par pesée le poids du résidu sec de l'échantillon de sang. On ramène au litre.

Le sang normal a un résidu sec égal à environ 210 grammes chez l'homme et 200 grammes chez la femme.

Dosage des éléments minéraux.

5 ou 10 cc. de sérum sont versés dans une capsule de platine tarée, évaporés et desséchés. On opère alors la calcination qui doit être ménagée, car l'on doit éviter de volatiliser les chlorures. On chauffe la capsule à la flamme d'une lampe à alcool pour ne pas dépasser le rouge sombre. Mais le charbon produit s'entoure bientôt d'une gangue saline qui empêche sa combustion complète. On enlève les sels en versant de l'eau distillée chaude dans la capsule. On verse la solution obtenue sur un filtre sans cendres : le filtrat recueilli est évaporé et le résidu salin obtenu est pesé (p).

Le filtre et le charbon qu'il a retenu sont desséchés et calcinés complètement dans la capsule de platine. On pèse le résidu minéral obtenu (p') et l'on additionne p et p''.

Le sérum normal renferme environ 8 gr. de sels par litre. A côté du chlorure de sodium (5 à 6 gr.) on trouve en faible quantité du carbonate de sodium et du chlorure de potassium et en proportions plus faibles encore du phosphate de chaux, du phosphate de magnésie, des sulfates et des combinaisons organiques sodées.

Dosage des chlorures.

Méthode de Laudat (1). — *Principe.* — On réduit le dosage des chlorures du sang à un dosage de chlorures dans un liquide ordinaire après avoir détruit par l'acide azotique en présence de permanganate de potassium les matières albuminoïdes qui gêneraient le dosage.

(1) Le dosage du chlore dans le sérum sanguin et dans les liquides albumineux de l'organisme. M. Laudat, *Journal de pharmacie et de chimie*, 16 sept. 1917, p. 168.

Technique. — « On mesure et on mélange successivement dans un vase à précipitation chaude, 5 cc. de sérum, 10 cc. d'azotate d'argent N/10, 6 cc. de solution saturée de permanganate de potasse pur et 10 cc. d'acide azotique pur à 40° B.

« On chauffe jusqu'à obtention d'une liqueur claire dans laquelle se dépose le précipité de chlorure d'argent. On prolonge de quelques minutes l'ébullition pour obtenir la libération du chlore organique possible. On refroidit et on complète à 100 cc. On titre l'excès d'argent par la solution N/10 de sulfocyanate de potasse en présence d'alun de fer. »

Dès qu'apparaît la coloration rouge sang, te me de la réaction, on lit le volume de sulfocyanate employé soit n^{cc}.

$(10 - n)$ 0,00585 donne la quantité de chlore en chlorure de sodium que renfermait la prise d'échantillon, soit 5 cc.

Le sérum d'un sujet normal soumis à un régime normal en chlorures renferme par litre environ 5 à 6 grammes de chlorure de sodium.

Alcalinité du sang.

Par des méthodes physiques on montre que le sang est sensiblement neutre. Par la méthode chimique habituelle des réactifs colorés, le sang (ou le sérum) apparaît soit comme alcalin (tournesol, cochenille), soit comme neutre (phtaléine) suivant que l'indicateur coloré est insensible à l'action des acides faibles comme l'acide carbonique ou bien, au contraire (phtaléine), qu'il en indique la présence.

L'alcalinité du sang serait due à des corps comme le bicarbonate de soude et le phosphate monosodique à côté desquels on trouverait des combinaisons assez mal définies.

Bicarbonates et phosphates monométalliques de métaux alcalins possèdent encore, d'ailleurs, des fonctions acides et sont susceptibles de consommer une certaine quantité d'alcali pour passer à l'état de sels chimiquement neutres à réaction alcaline.

Ceci fait que l'on peut parler tout ensemble d'alcalinité et d'acidité du sang.

On voit que l'alcalinité du sang est relative. Cependant « pour la discussion des problèmes de physiologie normale et pathologique qui touchent au conflit des acides et des bases dans le sang, il faut continuer à envisager ce liquide comme un milieu nettement alcalin (Lambling) (1). »

(1) Voir sur ce sujet de l'alcalinité du sang la très intéressante étude faite par E. Lambling, dans son *Précis de biochimie*, 3e édition, Masson, 1921, p. 267 et suiv.

Ce qui augmente encore la difficulté de la question, c'est « l'influence des albuminoïdes dissous et de l'urée, substances douées de propriétés réellement basiques sans influence cependant sur les indicateurs colorés et qui par suite absorbent sans contrôle une quantité d'acide variable » (A. Lumière, L. Lumière et Barbier).

Les auteurs qui ont tenté d'établir une méthode de dosage (1) ont obtenu des résultats variables suivant qu'ils ont fait le titrage direct ou le titrage par retour, suivant qu'ils ont éliminé avant ou après l'addition d'acide les matières albuminoïdes, suivant enfin le choix qu'ils ont fait des proportions relatives de sang et d'acide.

Aussi voit-on sans surprise les résultats publiés varier suivant les diverses méthodes de 1,8 à 8 et même 15 grammes de soude par litre.

Dosage des matières albuminoïdes.

On peut avoir à doser dans le sérum soit : 1° les matières albuminoïdes totales ; soit : 2° séparément, la nucléoalbumine, la sérine et la globuline (2).

1° *Dosage des matières albuminoïdes totales* (3). — 5 cc. de sérum sont additionnés de 45 cc. d'eau distillée, de 1 cc. d'acide trichloracétique au 1/3 et de 1 à 2 grammes de chlorure de sodium.

On coagule l'albumine au bain-marie bouillant, puis on porte à 90-95° sur une flamme de lampe à alcool. On laisse refroidir. On filtre sur filtre taré. On lave à l'eau bouillante jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus la réaction des chlorures par l'azotate d'argent. On lave l'albumine à l'alcool et à l'éther. On sèche à 100-105 jusqu'à poids constant. On pèse et l'on déduit le poids du filtre.

On retranche du poids d'albumine totale obtenu celui des matières

(1) Parmi les méthodes de dosage qui ont été publiées signalons celle de MM. L. et A. Lumière et Barbier, qui ont spécialement étudié la question, dans les *Archives de médecine expérimentale* de novembre 1901. Reprenant la question, R. Clogne a montré (Voir le Dosage titrimétrique de l'alcalinité sanguine ; influence des matières albuminoïdes sur ce dosage ; sa valeur. R. Clogne, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 janvier 1920, p. 49) que « le dosage titrimétrique est fonction de la quantité d'albumine du sérum ou du sang » et il a conclu de ses recherches que « les méthodes titrimétriques ne permettent point de doser l'alcalinité dans le sang ou dans le sérum ».

(2) MM. Piettre et Vila préconisent pour la séparation des albumines du sérum l'emploi d'une méthode de déminéralisation physique et chimique (*C. R. Académie des sciences*, 14 juin 1920).

(3) Technique indiquée par M. Vaucher dans l'*Hydrémie des brightiques et des cardiaques œdémateux*. Paris, Jules Rousset, 1911, p. 21.

minérales qu'elle peut renfermer en calcinant le précipité jusqu'à ce que l'on obtienne des cendres blanches que l'on pèse.

Un sérum normal renferme environ 80 grammes d'albumines totales par litre.

2° *Dosages séparés de la nucléoalbumine, de la sérine, de la globuline.* — On utilisera la méthode indiquée par Grimbert (1).

« Dans une première opération, on étend 10 cc. de sérum à 100 cc., on les additionne d'acide acétique à $\frac{1}{10}$ en quantité strictement nécessaire pour avoir une réaction faiblement acide et on abandonne au repos pendant 24 heures.

« La nucléoalbumine se sépare ; on filtre, on mesure une partie aliquote de la liqueur, on l'additionne de 5 grammes de chlorure de sodium et on porte à l'ébullition. Le précipité est recueilli sur un filtre taré, lavé, puis desséché à 105° et finalement pesé. On a ainsi le poids total de la sérine et de la globuline.

« Dans une seconde opération, 10 cc. de sérum sont étendus à 100 cc. dans une éprouvette graduée et additionnés de 80 grammes de sulfate de magnésie pulvérisé. La globuline se précipite.

« Dans le liquide filtré on dose la sérine comme précédemment. La différence entre les deux dosages donne le poids de la globuline contenu dans 10 cc. de sérum. »

Dosage de la fibrine (2).

On tare un vase à précipiter contenant un petit balai d'osier (3); on reçoit dans le vase un volume de sang assez considérable (au moins 30 cc.) dont on évalue le poids exact par une nouvelle pesée.

On active la formation du caillot en battant le sang avec le balai d'osier sur les brindilles duquel la fibrine vient adhérer. On jette le tout sur une toile tendue au-dessus d'un entonnoir. La fibrine est détachée du balai, et lavée dans un nouet, jusqu'à ce que tous les

(1) J. Guiart et L. Grimbert, *Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique.* Paris, J. Lamarre, 3e édition, 1912, p. 136.

(2) Certains auteurs ont proposé d'étudier les variations du fibrinogène du sang. On isole ce fibrinogène du sang oxalaté par chauffage à 59°, on lave à l'eau, à l'alcool-éther. On sèche à 120 et pèse.

Le sang normal renferme 0,30 à 0,40 de fibrinogène pour 100 de plasma. Cette quantité s'abaisserait dans les maladies du foie (Whipple et Hurwitz, *Journ. exper. Med.*, 1911, t. XIII, p. 136 ; Whipple, *Arch. Intern. Méd.*, 1912, t. IX, p. 365).

(3) Obtenu en divisant en plusieurs branches un petit morceau d'osier.

globules rouges soient complètement éliminés. On recueille la fibrine, on la traite successivement par l'alcool, puis par l'éther ; on la dessèche sur un verre de montre vers 105° jusqu'à poids constant.

Dosage de l'hémoglobine (voir p. 40).

Azote total.

L'*azote total* proprement dit du sang est la quantité totale d'azote que renferment dans leur molécule toutes les matières azotées du sang total sans exception.

Par une économie de mots qui nous paraît regrettable, on entend cependant le plus souvent par azote total ce qui n'est en réalité que l'*azote total non protéique du sérum :* cet « *azote non protéique* » correspond à tout l'azote de matières azotées du sérum d'abord privé par coagulation de ses matières protéiques.

Disons tout de suite que tout ce qui n'est pas de l'urée dans cet azote non protéique est appelé azote résiduel, c'est-à-dire que l'azote résiduel = azote total non protéique — azote de l'urée.

Azote total
- Azote non protéique
  - Azote de l'urée.
  - Azote résiduel.
- Azote des matières protéiques.

Le dosage de l'azote total proprement dit n'a pas d'intérêt clinique suffisant pour que nous nous y arrêtions : il serait d'ailleurs identique, à la précipitation des albumines près, à ceux que nous allons décrire pour l'azote total non protéique.

Dosage de l'azote non protéique.

Principe. — Quelle que soit la méthode choisie, trois opérations successives sont nécessaires :

a) Séparation des matières protéiques coagulables.

b) Transformation de l'azote non protéique en ammoniaque.

c) Dosage de cette ammoniaque.

Technique. — I. Procédé de Grimbert (1). — *a)* On verse dans une

(1) J. Guiart et L. Grimbert, *Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique.* Paris, Lamarre, 1912, p. 137.

capsule tarée un volume connu N de sérum (20 à 30^{cc}) ; on ajoute 250 cc. d'eau, 10 grammes de chlorure de sodium et un excès d'acide trichloracétique.

On chauffe le tout au bain-marie jusqu'à coagulation. On laisse refroidir et pèse. Soit P le poids total du mélange. On filtre et on recueille un poids p de liquide correspondant à un volume n de sérum donné par la formule.

$$n = \frac{p \times N}{P}.$$

On ajoute 1 cc. d'acide chlorhydrique et on évapore le tout à 20 cc.

b) On prélève 10 cc. de la liqueur représentant $\frac{n}{2}$ de sérum et on transforme par ébullition avec l'acide sulfurique concentré suivant la méthode de Kjeldahl (1) toutes les matières azotées en sulfate d'ammoniaque.

c) Ce sulfate d'ammoniaque est dosé soit par la méthode au formol, soit par la méthode à l'hypobromite de soude (2).

II. Procédé de Grigaut et Thiéry (3). — Voici, résumées, les opérations successives que comporte ce procédé :

a) On ajoute au sérum (la technique est la même pour le sang total) un égal volume de solution à 20 p. 100 d'acide trichloracétique. On agite. On filtre.

b) 2 cc. du filtrat correspondant à 1 cc. de sérum sont versés dans un grand tube à essai (4). On ajoute 1 cc. de liqueur cupro-sulfurique (5) et une perle de verre.

On chauffe le tube, fixé sur un support. Quand l'eau est éliminée et que les vapeurs blanches apparaissent, on couvre le tube et on continue

(1) et (2) Voir le détail de ces méthodes à l'article Analyse des urines du tome XIII de ce traité.

(3) Ce procédé récemment publié est une modification du procédé de Grigaut et Guérin. Voir la communication de ces auteurs : « Dosage colorimétrique de l'azote non protéique par le réactif de Nessler », *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXXXI, 7 Déc. 1918, p. 1139, et leur article : « Le dosage de l'urée et de l'azote non protéique dans le sang et dans les tissus par le réactif de Nessler », *Journal de pharmacie et de chimie*, 16 avril et 1er mai 1919.

(4) Les auteurs recommandent d'employer plutôt que des tubes en verre des tubes de pyrex ou de silice.

(5) *Liqueur cupro-sulfurique :*

Acide sulfurique à 66°.	100 cc.
Solution de sulfate de cuivre à 1/200 . .	100 —

à chauffer doucement jusqu'à ce que la liqueur soit décolorée, conservant seulement une faible teinte bleuâtre. Après refroidissement on ajoute de l'eau distillée. On verse la liqueur dans un ballon portant deux traits de jauge 80 et 100 cc.

Les liqueurs de rinçage du tube sont versées dans le ballon et l'on complète à 80 cc. avec de l'eau distillée.

On prépare alors une solution qui servira de terme de comparaison en versant, dans un second ballon de 80-100 cc., 25 cc. de solution étalon de sulfate d'ammoniaque (1), 1 cc. de liqueur cupro-sulfurique et de l'eau distillée en quantité suffisante pour 80 cc.

c) Le dosage de l'ammoniaque se fait par nesslérisation en versant dans chacun des deux ballons assez de réactif de Nessler (2) pour faire 100 cc.

On compare les teintes obtenues dans les deux ballons au colorimètre de Duboscq et l'on déduit de ce dosage colorimétrique la teneur en azote non protéique du sérum examiné.

Les auteurs font remarquer que, lorsqu'on a affaire à un sérum ou à un sang d'azoturique ou que l'on s'adresse aux globules, il faut réduire la prise d'échantillon pour obtenir des teintes voisines de celles de l'étalon.

L'azote non protéique du sérum varie chez l'homme normal de 0 gr. 21 à 0 gr. 27 p. 1.000 (en moyenne 0,24).

Pour le sang total on trouve de 0,27 à 0,35 (moyenne 0,32) et pour les globules de 0,45 à 0,58 (moyenne 0,48) (Grigaut).

Dans la néphrite azotémique, l'azote non protéique peut atteindre des taux considérables, jusqu'à 3-4 grammes et plus.

A quoi correspond cet azote non protéique ? Il représente d'abord et surtout l'urée et puis la totalité des corps qui constituent l'azote résiduel (voir plus loin).

(1) *Solution étalon de sulfate d'ammoniaque :*

Dissoudre 4 gr. 716 de sulfate d'ammoniaque pur et sec dans 1 litre de solution d'acide sulfurique $\frac{N}{5}$, l'acide assurant la conservation de la liqueur.

10 cc. de cette solution sont étendus à 1 litre avec de l'eau distillée, donnant ainsi la solution étalon de sulfate d'ammoniaque dont 1 cc. $= \frac{1}{100}$ de milligramme d'azote.

(2) *Réactif de Nessler.* On dissout dans un peu d'eau distillée 12 gr. d'iodure de potassium et 15 gr. de biiodure de mercure. On ajoute 180 cc. de lessive de soude pure et assez d'eau pour faire 1 litre.

Le liquide obtenu, d'abord trouble, se clarifie par le repos. On en prélève au moment du besoin, par décantation, la quantité nécessaire. Le réactif employé doit être limpide.

Rapport azotémique.

Ce rapport établi par P. Brodin et J. Oddo (1) est le suivant :

$$\frac{\text{Azote de l'urée}}{\text{Azote non protéique}}.$$

Ce rapport est normalement de 68 à 70 p. 100 ; il s'abaisserait au cours de l'ictère catarrhal.

Dosage de l'urée.

On emploie le plus souvent (2) :

1° Soit la méthode à l'hypobromite qui dégage l'azote de l'urée et un peu d'azote provenant des corps sur lesquels nous aurons à revenir (voir azote résiduel). C'est la méthode clinique habituelle.

2° Soit la méthode au xanthydrol qui ne dose que l'urée seule.

1° Méthode a l'hypobromite de soude. — On prélève par ponction veineuse ou par ventouses scarifiées 30 cc. de sang environ qu'on laisse coaguler.

On opère sur un volume de sérum voisin de 10 cc. exactement mesurés que l'on verse dans un verre à pied. On ajoute par portions un égal volume de solution d'acide trichloracétique à 30 p. 100 en agitant le mélange. On laisse reposer. On filtre. 10 cc. de filtrat limpide représentant 5 cc. de sang (3) sont traités par l'hypobromite de soude dans un uréomètre d'Yvon spécial pour le sang, c'est-à-dire un uréomètre gradué en 1 /20e de centimètre cube et dont la partie inférieure est renflée pour augmenter la capacité de l'appareil.

L'uréomètre étant rempli de mercure jusqu'au-dessus du robinet, on verse dans la partie supérieure le sang dilué que l'on fait passer dans la seconde partie de l'appareil.

(1) P. Brodin et J. Oddo, Modifications de l'équilibre azoté du sérum sanguin au cours de l'ictère catarrhal. *C. R. de la Soc. de biologie*, t. LXXXIII, n° 15, 1er mai 1920, p. 603.

(2) Citons parmi les méthodes que nous ne pouvons pas donner en détails ici : celle de Desgrez et Feuillée ; celle de l'uréase (Marshall, von Slyke et Cullen ; Folin) qui dose la somme urée + ammoniaque ; celle de Grigaut et Guérin par nesslérisation.

(3) C'est la quantité habituelle. Il y aura lieu naturellement de l'augmenter ou de la réduire suivant la teneur supposée du sang en urée.

On fait pénétrer de la même manière et en évitant toute rentrée d'air quelques gouttes de solution alcoolique de phénolphtaléine, puis par 1 cc. à la fois, de la solution concentrée de soude nécessaire ici pour neutraliser l'excès d'acide trichloracétique. On arrête l'addition de soude (qui a servi aussi à entraîner la faible quantité de sang déféqué qui restait dans la portion supérieure de l'appareil) quand la totalité du mélange a viré au rouge vif. (Cette coloration rouge de la phtaléine en milieu alcalin sera d'ailleurs détruite quand on ajoutera l'hypobromite et virera au vert.)

On ajoute alors 5 cc. environ d'hypobromite de soude (1). Le dégagement gazeux ne s'amorce en général que lentement : il faut le favoriser par de nombreux brassages énergiques — une dizain au mo ns — répétés à intervalles réguliers pendant un quart d'heure environ ; en tout cas jusqu'à ce que l'on n'observe plus de différence entre deux lectures successives du volume gazeux.

On porte alors l'uréomètre sur la cuve à eau. On fait la lecture en égalisant les niveaux de l'eau à l'intérieur et à l'extérieur de l'appareil. On ramène à 0 et 760 et on multiplie le volume d'azote par 0,027 pour obtenir le poids d'urée contenu dans 5 cc. de sang (2).

Malgré les critiques dont elle a été l'objet, cette méthode de dosage à l'hypobromite reste la méthode clinique de choix, rapide et suffisamment précise. En raison de la faible teneur du sang normal en urée, il importe de ne pas diluer les liqueurs et de brasser énergiquement la masse au cours du dosage.

C'est de l'urée dosée par l'hypobromite qu'il est toujours question dans les travaux de Widal et de ses élèves, et c'est habituellement d'elle que l'on parle en clinique.

Le taux normal de cette urée par litre de sérum (ou de sang) est de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 : en moyenne 0 gr. 30.

Dans les cas pathologiques on peut observer des taux considérables : 6, 7 grammes et plus p. 1000.

(1) *Hypobromite de soude.*

On mélange 50 gr. de lessive de soude de D = 1,33 et 100 cc. d'eau. Dans ce mélange que l'on agite en le refroidissant sous un courant d'eau on verse par portions successives 6 cc. de brome.

(2) Quand on emploie l'hypobromite ordinaire, on retranche du volume d'azote et avant toute correction 0 cc. 05 qui correspondent (Grimbert et Laudat) au dégagement de l'oxygène que renfermaient les 5 cc. d'hypobromite.

Laudat conseille d'employer la formule donnée par Meillère :

Bromure de potassium	2 gr.
Hypochlorite de soude à 30°	50 c c.

Cet hypobromite ne donne qu'un très faible dégagement d'oxygène.

On sait que chez un néphritique chronique le chiffre d'urée sanguine permet, ainsi que l'ont montré Widal et ses élèves, d'établir un pronostic :

De 0 gr. 50 à 1 gramme d'urée par litre on a une azotémie d'alarme qui peut rester stationnaire, ou rétrocéder, ou progresser.

Au-dessus de 1 gramme plusieurs fois de suite, on peut prévoir la mort dans les deux ans.

De 1 à 2 grammes, survie de un an au plus.

De 2 à 3 grammes, survie de mois ou de semaines.

Au-dessus de 5 grammes, survie de quelques jours seulement.

Quand l'azotémie dépasse 1 gramme d'une manière durable, la mort est certaine. On peut observer une augmentation progressive du taux de l'urée ou des chutes qui ne sont que des rémissions trompeuses. Un brightique ayant plus de 2 grammes d'urée s'achemine fatalement vers la mort.

2° Méthode de Fosse. — *Principe.* — Les travaux de Fosse (1) ont montré que le xanthydrol donne avec l'urée de la dixanthylurée (2), insoluble, dont le poids représente 7 fois celui de l'urée dont on est parti.

Parmi les divers éléments du sang, l'urée seule donne cette combinaison qui serait spécifique.

Pour appliquer cette méthode au sang, il faut d'abord dé équer celui-ci par un réactif approprié (et non par l'acide trichloracétique) (Laudat).

(1) Les premières communications de Fosse sur ce sujet datent de 1907. Voir spécialement Fosse, Origine et distribution de l'urée dans la nature. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXX (1916). La méthode de Fosse a fait l'objet de nombreuses études ; citons surtout celles de Grimbert dans le *Journal de pharmacie et de chimie* du 16 avril 1917 et de Laudat dans le *Journal de pharmacie et de chimie* du 1er janvier 1921.

(2) Le xanthydrol $HO-CH\langle^{C^6H^4}_{C^6H^4}\rangle O$ est préparé par réduction de la xanthone, $CO\langle^{C^6H^4}_{C^6H^4}\rangle O$ que l'on obtient par distillation sèche du salol.

Par combinaison avec l'urée on a :

$$CO\langle^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{matrix} HO-CH\langle^{C^6H^4}_{C^6H^4}\rangle O \\ HO-CH\langle^{C^6H^4}_{H^4C^6}\rangle O \end{matrix} = 2H^2O + CO\langle \begin{matrix} AzH-CH\langle^{C^6H^4}_{C^6H^4}\rangle O \\ AzH-CH\langle^{C^6H^4}_{C^6H^4}\rangle O \end{matrix}$$

Technique (1). — « On opère sur 10 ou 5 cc. de sérum (2). On ajoute volume égal d'un réactif de Tanret ainsi modifié par Fosse :

Chlorure mercurique...	1 gr. 71
Iodure de potassium	7 gr. 20
Acide acétique cristallisable	66 gr. 6
Eau q. s. pour	100 cc.

« On mélange pour obtenir un liquide homogène et on filtre. On prélève 10 ou 5 cc. de filtrat ; on y ajoute volume égal d'acide acétique cristallisable puis, en une fois, une quantité de solution à 10 p. 100 de xanthydrol (3) dans l'alcool méthylique à 99°,5 variable selon la quantité d'urée renfermée dans la prise d'essai ou selon le volume total du liquide (4) : 1 cc. pour un sérum normal et pour un volume total de 10 cc. Le mélange se trouble plus ou moins rapidement par suite de la formation d'un précipité de dixanthylurée. On laisse la condensation se faire durant deux à douze heures (5). On équilibre très exactement deux disques de papier à filtrer. On les place sur un entonnoir de Büchner ajusté lui-même sur une fiole à vide. On humecte les filtres avec de l'acide acétique à 50 p. 100 et on fait le vide dans la fiole. On verse alors peu à peu le liquide et le précipité au centre du filtre, de façon à rassembler la dixanthylurée.

« Le petit vase dans lequel s'est effectuée la condensation est rincé avec une très petite quantité d'alcool méthylique à 99°,5 et le liquide sert, en passant sur le filtre à laver le précipité. On termine le lavage par quelques gouttes d'alcool de façon à ne pas employer au total plus de 2 cc. d'alcool pour le précipité d'un sérum normal.

(1) Laudat, Le dosage de l'urée dans le sang. Etat actuel de la question. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er janvier 1921.

(2) « La quantité de sang nécessaire pour le dosage varie comme dans la méthode à l'hypobromite, selon la teneur en urée. Dans certains cas d'ictère, l'urée est en très faible quantité et il est nécessaire d'opérer avec 20 cc. de sérum au minimum. Par contre, dans de grandes azotémies 1 ou 2 cc. suffisent. »

(3) Il faut employer pour faire cette solution de l'alcool méthylique à 99°,5. La solution doit être préparée au moment du besoin. Certains produits commerciaux sont incomplètement solubles dans l'alcool méthylique : ils renferment en effet un produit d'altération spontanée du xanthydrol, insoluble. Dans ce cas, on fait, au lieu de la solution méthylique, une solution acétique en triturant 1 gr. de xanthydrol avec 9 cc. d'acide acétique cristallisable exempt d'acide minéral.

(4) « Pour les grandes dilutions, à partir de 1 p. 1.000 par exemple, la proportion ne doit plus être réglée par l'urée en présence, mais par le volume total du mélange. Ainsi pour 10 cc. on mettra 1 cc. de solution de xanthydrol. » (Laudat.)

(5) « La durée de la condensation varie de deux à douze heures. C'est l'étude des solutions très diluées qui nous a conduit à prolonger la condensation, en somme elle varie en raison inverse de la proportion d'urée. » (Laudat.)

« Les filtres essorés sont portés à l'étuve à 100° et séchés jusqu'à poids constant. Ce poids, divisé par 7 et multiplié par 2 puisqu'il y a eu dilution au demi donne la quantité d'urée renfermée dans la prise d'essai. »

Remarque. — Le dosage de l'urée par la méthode de Fosse donne un chiffre d'urée toujours supérieur à celui que donne l'hypobromite qui ne dose pas l'urée seule, comme on le sait.

Voir au chapitre de l'azote résiduel ce qu'il faut penser de ces différences.

Constante d'Ambard.

Cette constante établit le rapport entre la teneur du sang en urée (U*r*) et la racine carrée du débit de l'urée dans l'urine ramené à la concentration étalon de 25 p. 1.000 (D_{25}).

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D_{25}}}.$$

Les détails de technique nécessaires pour déterminer cette constante et les résultats qu'elle fournit à la clinique sont exposés dans le tome XIII de ce traité. Nous nous bornerons ici à résumer brièvement la technique.

Les prélèvements doivent être faits entre 9 et 12 heures. Le malade vide sa vessie : l'urine est rejetée ; on note l'heure et on recueille les urines pendant deux heures à deux heures et demie, le malade vidant bien sa vessie à la fin du prélèvement (quand le malade est sondé, un prélèvement de une heure et demie suffit).

On note exactement la durée du prélèvement T en minutes et le volume *v* en centimètres cubes émis pendant ce temps.

Pendant le temps que se fait le prélèvement de l'urine, on fait au malade une prise de sang de 25 à 30 cc. On laisse le sang se coaguler.

On fait le dosage de l'urée dans l'urine qui donne la concentration de l'urée dans l'urine, c'est-à-dire le poids d'urée urinaire par litre $= c$. Le dosage de l'urée dans le sérum se fait en traitant celui-ci comme il a été dit plus haut par un égal volume de solution d'acide trichloracétique à 30 p. 100. On mélange. On filtre. On opère sur le volume de filtrat le plus grand possible. On l'alcalinise par la soude et on le traite par l'hypobromite de soude dans l'uréomètre d'Yvon gradué en 1/20e de centimètre cube. La masse doit subir au moins dix brassages énergiques pendant un quart d'heure, jusqu'à ce que l'on n'observe plus d'augmentation du volume gazeux.

La teneur en urée par litre de sang est appelée U*r*.

Connaissant : T = durée du prélèvement.

v = volume d'urine émise pendant le temps T.

c = concentration de l'urine en urée, c'est-à-dire urée par litre d'urine d'après le volume v.

Ur = urée sanguine par litre.

On calcule successivement :

V = volume théorique (en litres) des 24 heures d'après l'émission v pendant le temps T.

D = débit rapporté aux 24 heures en faisant le produit V $\times$ c.

Pour ramener ce débit D à la concentration étalon de 25 p. 1.000, c'est-à-dire le transformer en D_{25} on multiplie D par $\sqrt{\frac{c}{5}}$.

Enfin le quotient de U*r* par $\sqrt{D_{25}}$ = constante.

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D_{25}}}. \text{ (1)}$$

Azote résiduel.

Lorsque l'on retranche de l'azote non protéique l'azote de l'urée, on obtient « *l'azote résiduel* » du sérum (Chauffard et Brodin) (2).

Azote résiduel = azote non protéique — azote de l'urée. On trouve normalement 0,15 à 0,20 d'azote résiduel par litre. Dans divers états pathologiques et spécialement au cours des néphrites, ce chiffre s'élève à 1 gr. et plus (3).

Quelles sont les molécules azotées qui viennent former cet azote résiduel ? La question, malgré son intérêt capital, n'est pas encore résolue : elle est d'ailleurs d'une complexité extrême puisqu'il s'agirait

(1) Si l'on tient compte du poids du sujet en expérience (P) on rapporte celui-ci au poids du sujet normal moyen (70 kgr.) et la formule devient : $K = \frac{Ur}{\sqrt{D_{25} \times \frac{70}{P}}}$.

(2) P. Brodin, *les Variations de l'azote résiduel du sérum sanguin, leur importance comme signe d'insuffisance hépatique.* Thèse de Paris, 1914.

(3) Un taux élevé d'azote résiduel serait un signe d'insuffisance hépatique (Brodin).

en somme de caractériser et de doser tout ce qui parmi les matières azotées non protéiques (1) n'est pas de l'urée.

On sait déjà que cet azote résiduel est formé de l'azote des sels d'ammoniaque, des acides aminés, de l'acide urique et des bases puriques, de la créatinine et de la créatine, de l'acide hippurique, des acides oxyprotéiques, des traces de bilirubine (2). Mais la liste n'est pas close et la question reste pendante.

Nous ne connaissons donc pas la nature complexe, la *qualité* multiple des différents éléments constituants de l'azote résiduel.

Il est plus facile à déterminer en *quantité ;* mais pour bien connaître celle-ci, il faudra d'abord s'entendre sur les moyens pratiques de l'évaluer.

En théorie il suffit de retrancher de l'azote non protéique l'azote de l'urée. En pratique, il n'y a qu'une méthode pour déterminer l'azote non protéique si l'on néglige les modalités particulières des deux procédés que nous avons indiqués. Mais pour l'urée ?

Par quel procédé doser l'urée ?

Deux méthodes s'offrent à nous pour doser l'urée et les résultats qu'elles fournissent sont très souvent différents, la méthode à l'hypobromite donnant un chiffre supérieur à celui que donne la méthode au xanthydrol qui est, elle, spécifique, l'urée seule entrant en réaction.

Ces différences ont très vite retenu l'attention (3). Pour les expliquer on admet qu'il y a dans le sang à côté de l'urée un corps (4) qui n'est

(1) C'est parmi ces corps que certains auteurs, pensant que la toxicité de l'urée ne suffit pas à expliquer les accidents de l'urémie cherchent celui à la présence duquel on pourrait rapporter ces accidents. Il semble cependant que la toxicité de l'urée puisse suffire à expliquer la plus grande partie au moins des phénomènes d'intoxication : voir M. Hélouin, L'azote résiduel et l'urée dans leurs rapports avec l'azotémie et l'urémie. *Presse méd.* (81), 6 nov. 1920, p. 797.

(2) Dans 1 litre de sérum normal on trouve (Grigaut) 0,24 d'azote non protéique que l'on peut répartir ainsi :

Az. de l'urée		0,13
Az. résiduel	Az. des acides aminés	0,04
	Az. de l'ammoniaque	0,02
	Az. de créatinine et créatine	0,02
	Az. de l'acide urique	0,016

On voit que ce qui reste à déterminer représente un chiffre d'azote faible mais non négligeable.

(3) P. Carnot, P Gérard et Mlle Moissonnier, Présence dans le sang de grands azotémiques d'un corps azoté différent de l'urée dosé par l'hypobromite mais non par le xanthydrol. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXII, n° 27, 8 nov. 1919.

(4) On ignore encore la nature exacte de ce corps. On a songé tout de suite aux acides aminés et aux sels d'ammoniaque mais la quantité de ces substances ne suffit pas en général pour expliquer les différences observées. On croit que ce corps inconnu donne de l'ammoniaque par hydrolyse. (Voir P. Carnot, P. Gérard et Mlle S. Moissonnier, *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXXII, n° 27, 8 nov. 1919.)

pas de l'urée mais qui sous l'action de l'hypobromite dégage de l'azote.

L'on conçoit aisément que si l'on emploie la méthode à l'hypobromite l'azote de ce corps viendra s'ajouter à celui de l'urée — diminuant d'autant l'azote résiduel qui semblera être sans rapport avec les accidents toxiques.

Par la méthode au xanthydrol, au contraire, on ne le compte pas comme urée et l'azote résiduel en sera augmenté d'autant, son taux semblant s'élever au cours des accidents urémiques (1).

Laudat vient de déterminer récemment la valeur comparée de ces méthodes et des résultats qu'elles fournissent (2). Il conclut en ces termes: «La comparaison des résultats obtenus en pratiquant le dosage de l'urée du sérum par l'hypobromite et par le xanthydrol nous montre:

« 1° Que la méthode à l'hypobromite apporte une erreur par excès ;

« 2° Que cette erreur est de 25 p. 100 en moyenne chez le sujet normal soumis à un régime mixte ;

3° Qu'elle diminue dans les affections rénales, proportionnellement au degré de la rétention azotée, et que chez les grands azotémiques elle peut tomber à 3 p. 100 ;

4° Qu'elle varie peu au cours de différentes affections ne s'accompagnant pas de rétention azotée ;

« 5° Qu'elle croît dans les affections du foie et qu'elle peut s'élever à 75 p. 100 et plus.

« De l'exposé de ces faits nous pouvons conclure que la méthode à l'hypobromite... garde une valeur clinique indiscutable tout particulièrement dans les affections rénales.

« Même chez le sujet normal l'erreur de 25 p. 100 ne pourra troubler le clinicien qui sait que les variations dues à l'alimentation déterminent des écarts du même ordre. Dans l'étude des maladies du foie, l'hypobromite devra être abandonné et remplacé par le xanthydrol. Il devra en être de même dans toutes les recherches scientifiques, notamment dans la détermination du rapport azotémique.

« Ce qu'il importe de retenir, c'est que le dosage de l'urée du sang

(1) Ceci pourrait peut-être expliquer une partie au moins des résultats contradictoires qui ont été publiés sur l'importance de l'azote résiduel au cours de l'azotémie. Il est en tout cas souhaitable que l'on n'oublie jamais de spécifier à quelle méthode de dosage de l'urée, hypobromite ou xanthydrol on a eu recours, que l'on veuille ou non évaluer l'azote résiduel.

(2) M. Laudat, Le dosage de l'urée dans le sang. Etat actuel de la question. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er janv. 1921. Voir aussi M. Laudat, Etude comparative des rétentions de l'urée et des autres substances azotées dans le sang des brightiques azotémiques, *C. R. Soc. de biol.*, 8 janv. 1921, où l'auteur montre que le taux de l'azote résiduel chez les brightiques en accidents terminés par la mort est resté normal.

par l'hypobromite est une opération simple, facile à réaliser dans un laboratoire modeste. Le dosage par le xanthydrol est au contraire une opération délicate, qui nécessite une pratique minutieuse et qui doit être réservée aux laboratoires de recherches. »

Ce point de vue est défendu aussi par Hélouin (1), qui, pensant que ce que l'on dose par l'hypobromite n'est en somme que de l'urée et de l'urée détournée sous la forme de sels ammonicaux, estime que ce dosage par l'hypobromite reste le véritable moyen d'évaluer l'azotémie.

Nous pensons avec ces auteurs qu'il faut, en résumé :

1° *Doser l'urée par l'hypobromite*, c'est-à-dire évaluer la somme urée + corps voisins quand on veut déceler une azotémie et en suivre les variations ;

2° *Doser l'urée par le xanthydrol*, c'est-à-dire évaluer l'urée seule :

a) Au cours des affections hépatiques ;

b) Lorsqu'on veut ensuite déterminer la valeur de l'azote résiduel et celle du rapport azoturique.

Dosage de l'acide urique.

Le plus ancien procédé de dosage de l'acide urique est le « procédé du fil » de Garrod. Garrod traitait le sérum par l'acide acétique ; l'acide urique libéré se déposait sur des fils de toile. Après deux jours de contact on évaluait approximativement la quantité d'acide urique d'après l'abondance plus ou moins grande des cristaux déposés sur les fils.

Quoique tout à fait imparfait, ce procédé a rendu pendant longtemps des services en clinique.

Il a été abandonné depuis que de nombreuses méthodes de dosage ont été publiées en ces dernières années.

Parmi celles-ci nous n'en décrirons qu'une : la méthode de Grigaut, modification de celle de Follin et Denis.

Méthode de Grigaut (2). — *Principe.* — Follin et Denis ont montré (3) que l'acide urique traité par l'acide phosphotungstique en

(1) M. Hélouin, L'azote résiduel et l'urée dans leur rapport avec l'azotémie et l'urémie. *Presse méd.* (81), 6 nov. 1920, p. 797.

(2) A. Grigaut, Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang. *C. R. Soc. de biologie*, t. LXXXIII, 1920, n° 28 (16 octobre 1920), p. 1273.

(3) Dosage colorimétrique de l'acide urique dans le sang d'après les recherches de Follin et Denis (*Journ. of biological Chemistry*, XII, p. 239, 1912), de Stanley Benedict (*Id.*, XX, p. 629, 1915) et de L.-Jean Bogert (*Id.*, XXXI, p. 165, 1917). Compte rendu donné par L. Grimbert dans le *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er avril 1919, p. 208.

présence de carbonate de soude donne une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'acide mis en réaction : on peut la comparer à celle que donne une solution étalon d'acide urique.

Cette coloration étant donnée également par les diphénols et les triphénols, Follin et Denis séparaient tout d'abord l'acide urique comme on le fait dans l'urine sous la forme d'urate argentico-magnésien.

Mais Grigaut a montré que le sang normal ou pathologique ne renferme pas, parmi les composés phénoliques, de phénols susceptibles de donner cette coloration. Certains médicaments de nature phénolique seuls pouvant la donner : résorcine, tanin, créosote, gaïacol, etc. ; il sera facile d'en supprimer l'usage avant de faire le dosage de l'acide urique.

En outre Grigaut a vu que la précipitation préalable de l'acide urique sous la forme d'urate argentico-magnésien entraînait une perte sensible de l'acide (ce qui explique que les chiffres qu'il a trouvés sont sensiblement doubles de ceux qu'ont donnés les auteurs américains) par la solubilité relative de cet urate dans l'eau.

Technique. — « Précipiter le plasma (ou le sérum) par son volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100. Agiter et filtrer. Dans une première éprouvette, placer 5 cc. du filtrat trichloracétique précédent et 2 cc. de réactif phosphotungstique de Follin et Denis (1). Dans une seconde éprouvette, placer 5 cc. de solution étalon d'acide urique et également 2 cc. de réactif phosphotungstique. Verser ensuite simultanément dans chacune des deux éprouvettes 15 cc. de solution à 40 p. 100 de carbonate de soude cristallisé et procéder immédiatement (2) à l'évaluation colorimétrique au moyen de l'appareil de Duboscq. »

Préparation de l'étalon colorimétrique. — « On commence par préparer une solution d'acide urique à 0 gr. 20 par litre. On place dans un ballon jaugé d'un litre 0 gr. 20 d'acide urique pur, en suspension dans quelques centimètres cubes d'eau et on ajoute 400 à 500 cc. d'eau chaude contenant en solution 9 grammes de phosphate disodique pur et cristallisé et 1 gramme de phosphate monosodique cristallisé. Le mélange est agité

(1) « Ce réactif se prépare en portant à l'ébullition pendant une heure dans un matras muni d'un appareil de réfrigération à reflux (entonnoir) :

Tungstate de soude	100 gr.
Acide phosphorique à 60° (85 p. 100)	80 cc.
Eau distillée	800 —

« On laisse refroidir et on complète la solution au litre avec de l'eau distillée. »

(2) En effet la coloration bleue obtenue n'est pas stable.

jusqu'à dissolution complète de l'acide urique, puis additionné après refroidissement de 1 cc. 4 d'acide acétique cristallisable. On complète à 1.000 avec de l'eau distillée, on mélange et on ajoute 5 cc. de chloroforme pour empêcher la croissance des bactéries. D'après Benedict et Hitchcock à qui nous empruntons ce mode opératoire, la solution ainsi préparée se conserverait facilement deux mois. Nous croyons plus prudent de la renouveler tous les quinze jours.

« Pour constituer l'étalon colorimétrique qui convient au dosage de l'acide urique du sérum dans les conditions normales, on dilue la solution précédente au quart et on additionne le mélange obtenu de son volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100. Cet étalon traité dans les conditions de la technique précédente fournit une teinte qui correspond à 0 gr. 05 d'acide urique par litre de sérum.

« On constituera d'une manière analogue des étalons plus élevés en titre pour les sérums plus riches en acide urique, le sang total et les hématies de manière à pratiquer toujours la colorimétrie sur des teintes d'intensités voisines.

« Les étalons à base d'acide trichloracétique baissent rapidement de titre et il est nécessaire de les renouveler tous les deux jours (1). »

Les récentes recherches de Grigaut (2) montrent que l'on dose par son procédé l'acide urique et ses dérivés d'oxydation, alloxane et alloxantine, mais pas les autres purines ; d'ailleurs la presque totalité des purines du sang est sous la forme d'acide urique.

D'après les recherches de A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut (3) le taux normal de l'acide urique (4) dans le sang (sérum ou plasma) oscille entre 0 gr. 04 et 0 gr. 05 par litre.

Les globules rouges ont une teneur voisine de 0 gr. 30 qui varie peu et qui est moins intéresssante à étudier.

(1) Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang par A. Grigaut. *C. R. Soc. de biol.*, t. LXXXIII, 1920, n° 28 (séance du 16 octobre 1920), p. 1273-1274.

(2) Spécificité de la réaction phosphotungstique pour le dosage de l'acide urique. Le rapport des bases xanthiques à l'acide urique, par A. Grigaut. *C. R. Soc. de biologie*, LXXXVI (9 avril 1921), p. 632.

(3) Voir les communications et articles de A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut :

a) Le dosage de l'acide urique dans le sang. *C. R. Soc. de biologie*, t. LXXXIII, n° 16 (8 mai 1920), p. 672 ;

b) L'hyperuricémie dans la goutte et dans la gravelle. *Presse médicale*, n° 92, 15 décembre 1920, p. 905 ;

c) La teneur en acide urique des urines dans la goutte et dans la gravelle. *Presse médicale*, 23 février 1921, p. 153.

(4) L'acide urique dérive de la désintégration des nucléoprotéides alimentaires (acide urique exogène) ou des tissus (acide urique endogène).

A l'état pathologique, on peut trouver dans le plasma ou dans le sérum de 0 gr. 02 à 0 gr. 16 d'acide urique par litre.

L'hyperuricémie, notable chez les néphritiques et les artério-scléreux hypertensifs, semble surtout intéressante à étudier dans la goutte (0,07 à 0,12) et dans la gravelle (0,06 à 0,10). Au cours de ces affections, le taux de l'acide urique de l'urine est souvent peu élevé et en disproportion avec celui du sang, ce qui démontre la faible valeur des renseignements que peut donner le dosage de l'acide urique urinaire. Il est impossible d'établir pour l'acide urique une constante analogue à la constante uréosécrétoire en raison de ce fait que l'on a ici non pas un corps simple comme l'urée, mais un mélange complexe d'acide urique et des diverses formes d'acide urique combiné.

Souvent l'hyperuricémie marche de pair avec l'hyperbilirubinémie et l'hypercholestérinémie.

Enfin l'hyperuricémie aurait deux causes : l'hypoperméabilité rénale dont elle serait « le signe chimique le plus sensible » et surtout les troubles du métabolisme azoté produits sans doute par les perturbations de la fonction uricolytique normale du foie.

Dosage du glucose (1).

Une précaution essentielle s'impose ici : éviter la glycolyse spontanée qui se produit dans le sang par l'action (Lépine) d'une diastase des globules blancs.

Il convient de faire le dosage du glucose du sang immédiatement après le prélèvement (la défécation arrête la glycolyse).

Si la chose est impossible, il faut employer le fluorure de sodium qui empêche la glycolyse — et aussi, on le sait, la coagulation.

On ajoute au sang soit du fluorure de sodium en poudre à la dose de 2 ou 3 grammes par litre de sang, soit un égal volume de solution saturée de fluorure de sodium, en tenant compte naturellement de cette dilution (2).

(1) Il ne sera question ici que du sucre libre du sang. Malgré l'intérêt que présente le sucre combiné, *protéidique* (Bierry), le dosage du glucose libre est seul couramment pratiqué jusqu'ici.

(2) Le fluorure de sodium est généralement employé seul. Pour éviter d'une manière absolue tout glycolyse on peut, suivant la technique de Rona et Wilenko, modifiée par Ambard, recueillir le sang sur un mélange de 1 partie de fluorure de sodium pour 2 parties de PO^4H^2K à raison de 15 gr. par litre de sang. Certains auteurs emploient les oxalates (oxalate d'ammoniaque : Fontès et Thivolle). Le citrate de soude est à rejeter (Clogne et Richaud, *Bull. soc. ch. biolog.*, t. III, mars 1921).

La faible teneur du sang en glucose entraîne la mise en œuvre de méthodes de dosage spéciales. A côté de celles qui n'ont fait que rendre applicables au sang les procédés classiques, beaucoup de procédés sont apparus en ces dernières années que l'on peut ranger sous le nom de *méthodes de microdosage* dont le but est, en rendant possible le dosage sur des quantités de sang très faibles, de permettre des dosages réitérés et en série.

Ne pouvant les exposer toutes ici (1) malgré leur intérêt, nous décrirons — en les rangeant par quantités décroissantes de sang exigées par chacune d'elles :

a) Parmi les applications des méthodes classiques :

1° La méthode de Grimbert ;

2° La méthode de Bertrand appliquée par L. de Saint-Rat et J. Ronfaut.

b) Parmi les procédés de microdosage :

3° La méthode de Follin et Wu et 4° celle de G. Fontès et C. Thivolle;

5° La méthode d'Ivar Bang.

1° **Méthode de Grimbert.** — On traite le sang au sortir du vaisseau par un volume égal au sien de solution aqueuse saturée de fluorure de sodium. 100 cc. du mélange ainsi obtenu (représentant 50 cc. de sang) sont additionnés de 200 cc. d'eau et 100 cc. de réactif nitro-mercurique de Patein et Dufau (2). On neutralise exactement la liqueur par addition goutte à goutte de soude étendue (on suit cette neutralisation en portant après chaque addition de soude et agitation du mélange une goutte de la liqueur sur un papier de tournesol sensible). On complète le volume à 500 cc. par addition d'eau distillée. On filtre.

Il convient alors de débarrasser ce filtrat de la petite quantité de

(1) Citons la méthode de Lewis et Benedict (*Journ. of biol. Chem.*, 1915, XX) : réduction par le glucose de l'acide picrique en acide picramique ; celle de Goiffon et Nepveu (*C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, LXXXVIII, p. 121) : transformation de l'oxyde cuivreux en ferrocyanure de cuivre dont on apprécie la coloration.

MM. Bougault et Perrier ont publié (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1er novembre 1920) une méthode de dosage du glucose basée sur son oxydation par l'iode en milieu alcalin qu'ils ont appliquée au liquide céphalo-rachidien, mais qui ne paraît pas applicable au sang en raison de la teneur de celui-ci en produits qui, comme l'acide urique, consomment de l'iode.

(2) *Réactif nitro-mercurique de Patein et Dufau.* Verser dans une capsule de porcelaine 160 cc. d'acide azotique de D = 1.39 (40° B.) et ajouter, en remuant vivement pour éviter la formation de grumeaux 220 gr. d'oxyde rouge de mercure. Au bout de 5 minutes environ d'agitation ajouter 160 cc d'eau distillée et porter à l'ébullition. Quand l'oxyde est entièrement dissous, verser en mince filet 40 cc. de lessive de soude au quart (36° B.). Agiter, compléter à 1 litre avec de l'eau distillée et filtrer.

mercure qu'il renferme encore. On note son volume, et on le laisse en contact pendant deux heures avec 10 grammes de poudre de zinc. On filtre ; on évapore à 100 cc.

On utilise enfin pour le dosage proprement dit la *méthode de Lehmann modifiée par Grimbert* dont voici le principe : on met en contact à chaud la liqueur sucrée avec un excès de liqueur de Fehling : on opère en présence de ferrocyanure suivant la technique de Causse-Bonnans On termine la réduction de la liqueur de Fehling en employant une solution étendue et titrée de glucose.

Solution titrée de glucose. — On verse dans un ballon 10 cc. de liqueur de Fehling (1) et 5 cc. de solution à 5 p. 100 de ferrocyanure de potassium. On fait bouillir et *sans interrompre l'ébul ition* ( ) on laisse tomber goutte à goutte une solution de glucose pur à 0,25 p. 100 exactement pesé. On sait que l'addition de ferrocyanure a pour but de maintenir en dissolution l'oxyde cuivreux, permettant ainsi de suivre mieux la décoloration de la liqueur de Fehling. On observe au fur et à mesure que l'on verse, à l'ébullition, de la liqueur sucrée un changement graduel de teinte du bleu, au vert, puis au jaune. Enfin il apparaît brusquement dans la liqueur une coloration brun noirâtre qui indique e terme de la réaction. On fait la lecture et l'on voit qu'il a fallu n cc. de solution de glucose à 0,25 p. 100 pour décomposer 10 cc. de liqueur de Fehling.

Dosage proprement dit. — Ceci fait, on verse dans un ballon de nouveau 10 cc. de liqueur de Fehling, 5 cc. de solution à 5 p. 100 de ferrocyanure de potassium et 10 cc. de liquide sanguin déféqué. On fait bouillir une minute : la faible quantité de sucre du sang ne suffit pas en général pour amener la décoloration de la liqueur de Fehling. On l'obtient et on s'arrête au même terme que ci-dessus (l'apparition du précipité brun noirâtre) en ajoutant goutte à goutte et toujours à l'ébullition soutenue, la solution titrée de glucose. Il en faut dans cette seconde opération un volume moindre que dans la première, soit n'.

La différence $n - n'$ représente le nombre de centimètres cubes de

(1) La liqueur de Fehling étant altérable, il vaut mieux la préparer au moment du besoin en mélangeant volumes égaux de la solution A et de la solution B :

Solution A	Sulfate de cuivre cristallisé et pur	35 gr.
	Acide sulfurique pur	5 cc.
	Eau distillée . . . . . q. s. pour	1.000 —
Solution B	Sel de Seignette	150 gr.
	Lessive de soude à 36° B	300 cc.
	Eau distillée . . . . . q. s. pour	1.000 —

(2) Il convient en effet que le liquide soit maintenu à l'abri de l'air si l'on veut que le dosage se fasse correctement.

liqueur sucrée qui a en somme été remplacé dans la seconde opération par le liquide provenant du sang : et chaque centimètre cube renfermant 0,0025 de glucose on a $(n - n') \times 0,0025 =$ quantité de glucose que contiennent les 10 cc. de liquide déféqué.

2° **Méthode de Bertrand appliquée par L. de Saint-Rat et J. Ronfaut** (1). — On sait que la méthode de dosage des sucres de G. Bertrand (2) ne s'applique en principe qu'au dosage des quantités de sucres réducteurs comprises entre 10 et 100 milligrammes. C'est entre ces limites, suivant l'auteur lui-même, que la méthode possède son maximum d'exactitude.

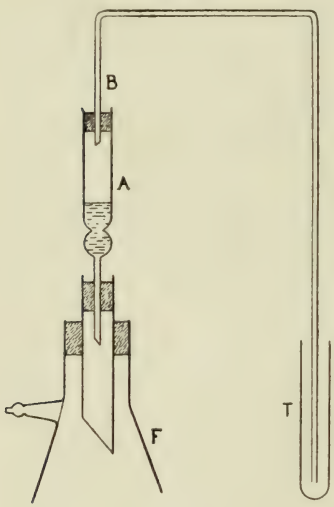


Fig. 11 *bis*. — Dispositif de L. de Saint-Rat et J. Ronfaut adapté à l'appareil de Bertrand.

L. de Saint-Rat et Ronfaut ont montré que cette méthode si précise et si commode pouvait avec quelques précautions supplémentaires s'adapter au dosage des quantités de glucose comprises entre 0 et 10 milligrammes.

Technique. — On verse dans un tube à essai T d'une contenance de 40 cc. environ 5 cc. de solution sucrée (sang déféqué par exemple comme il a été indiqué à la méthode de Grimbert) : il faut que ces 5 cc. renferment de 0 à 8 milligrammes de glucose.

On ajoute 5 cc. de liqueur cuivrique A et 5 cc. de liqueur alcaline B (voir ci-dessus). On bouche le tube et on le porte pendant 20 minutes au bain-marie bouillant. Il est nécessaire d'opérer toujours dans les mêmes conditions de dilution et de temps.

Même en l'absence de glucose, 10 cc. de liqueur de Fehling subissent par ébullition de 20 minutes avec 5 cc. d'eau distillée une réduction qui correspond à 0 mgr. 78 de cuivre.

(1) L. de Saint-Rat, J. Ronfaut, Sur le dosage de petites quantités de sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, juin 1920.

(2) On trouvera cette méthode de Bertrand décrite dans ses détails dans le *Précis de chimie analytique* de Denigès et dans le *Manuel des travaux pratiques de chimie biologique* de G. Bertrand et P. Thomas. On la trouvera résumée dans le tome XIII de ce traité.

Pour recueillir aisément la faible quantité d'oxyde cuivreux qui se forme, les auteurs préconisent l'emploi du dispositif dont nous reproduisons le schéma (fig. 11 *bis*).

Le tube à amiante A de l'appareil de Bertrand est relié par un bouchon à un tube deux fois coudé B qui vient plonger dans le tube à essai T Quand on fait l'aspiration à la trompe, le liquide et le précipité de T passent en A. On lave le précipité en faisant passer ensuite, toujours de la même manière, de l'eau distillée bouillie. On rince la fiole F et l'on opère la dissolution de l'oxyde cuivreux en faisant passer en deux fois 10 cc. de liqueur ferrique de T en A. On lave enfin T et B avec de l'eau distillée. Toutes les liqueurs, dont le volume total ne doit pas dépasser 40 cc., se trouvent réunies en F.

On dose enfin le sulfate ferreux formé aux dépens de l'oxyde cuivreux avec une solution N /50 de permanganate de potassium ajoutée jusqu'à coloration rose persistante de la liqueur. Le volume de la solution de permanganate employé est transformé par le calcul en poids de cuivre et celui-ci donne le poids de glucose que renfermait la prise d'essai d'après le tableau suivant, établi en milligrammes :

CUIVRE	GLUCOSE ANHYDRE	CUIVRE	GLUCOSE ANHYDRE
0,78	0	8,89	4
1,83	0,5	11	5
2,80	1	13,20	6
4,86	2	15,00	7
5,96	2,5	16,87	8
6,95	3	18,60	9
		20,44	10

3° **Méthode de Follin et Wu** (1). — *Principe.* — L'oxyde cuivreux obtenu par réduction du sulfate de cuivre par le glucose en liqueur alcaline donne avec le réactif phospho-molybdotungstique une coloration bleue que l'on compare à une teinte étalon donnée par une solution de glucose de titre connu.

Technique — On prend 3 tubes de forme spéciale (2) (fig. 12) et l'on verse dans le premier 2 cc. de sang privé de ses matières albuminoïdes (3), dans le second 2 cc. de solution de glucose à 1 pour

(1) Otto Follin et Hsien Wu, *Journal of biol. Chem.*, 1919, XXXVIII, p. 106 ; 1920, XLI, p. 367.

(2) Ces tubes ont deux traits de jauge : à 25 cc. et à 4 cc. (ce dernier trait dans la partie étranglée).

(3) Cette précipitation des matières albuminoïdes se fait bien, ainsi que le conseillent les auteurs, par l'acide tungstique : voir plus loin à la méthode de Fontès et Thivolle.

10.000, dans le troisième 2 cc. de solution de glucose à 1 pour 5.000.

Dans chaque tube la liqueur sucrée est additionnée de 2 cc. de solution alcaline d'oxyde de cuivre (1).

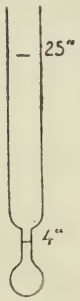


Fig. 12. — Tubes de Folin et Wu.

On opère la réduction en plongeant les trois tubes pendant 10 minutes dans un bain-marie bouillant.

On les refroidit aussitôt après en les plongeant dans l'eau froide durant 2 ou 3 minutes en évitant toute agitation qui entraînerait une réoxydation de l'oxyde cuivreux par l'oxygène de l'air.

Il ne reste plus qu'à évaluer la quantité de sel cuivreux qui s'est formée par l'action du glucose. On verse dans chacun des trois tubes 2 cc. de réactif phosphomolybdotungstique (2).

L'oxyde cuivreux qui était en suspension dans la liqueur se dissout. Quand il est passé en solution, on complète au volume de 25 cc. dans chaque tube avec de l'eau distillée. On mélange.

On compare au colorimètre l'intensité de la coloration bleue obtenue dans le premier tube avec celle que donnent les deuxième et troisième tubes étalons (3).

4° **Méthode de G. Fontès et L. Thivolle** (4). — *Principe* — Cette méthode s'inspire du même principe que celle de Folin et Wu : quand

(1) *Solution alcaline d'oxyde de cuivre.* Dans un demi-litre environ d'eau distillée placé dans un ballon jaugé de 1 litre, dissoudre successivement 40 gr. de carbonate de soude anhydre, puis 7 gr. 50 d'acide tartrique et 4 gr. 50 de sulfate de cuivre pur.

Le dosage étant basé sur la coloration que donnent les sels cuivreux avec le réactif phosphomolybdotungstique, il faut s'assurer que la liqueur cuivrique initiale est entièrement exempte de composés cuivreux, c'est-à-dire qu'elle se décolore par addition d'un égal volume de réactif molybdique.

(2) *Réactif phosphomolybdotungstique.*

Dans un ballon de 600 à 1.000 cc. on dissout 35 gr. d'anhydride molybdique et 5 gr. de tungstate de soude dans 200 cc. d'eau et 200 cc. d'une solution de soude caustique à 10 p. 100. L'acide molybdique renfermant de l'ammoniaque qui gêne le dosage, on chasse celle-ci par une ébullition prolongée pendant une demi-heure environ. On laisse ensuite refroidir, on dilue la liqueur à 350 cc. environ par addition d'eau distillée et l'on ajoute 125 cc. d'acide phosphorique à 85 p. 100 après refroidissement.

(3) Voir les remarques sur la mesure colorimétrique faites par Ch. Guillaumin, *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er et 16 novembre 1921.

(4) G. Fontès et L. Thivolle, Méthode de microdosage manganimétrique du glucose. Application au sang et au liquide céphalo-rachidien. *Bull. de la Soc. de chimie biologique*, t. III, n° 5, juin 1921, p. 226.

Le lecteur trouvera dans cet article des détails secondaires de technique que nous ne pouvons pas exposer ici.

on traite l'oxyde cuivreux par une solution acide d'anhydride molybdique incolore, il se fait un sous-oxyde de molybdène qui colore la liqueur en bleu.

Mais, au lieu d'évaluer cette coloration au colorimètre comme le font Follin et Wu, les auteurs traitent la liqueur bleue par le permanganate de potassium : le sous-oxyde de molybdène repasse par oxydation à l'état d'anhydride molybdique incolore. Le terme de la réaction est indiqué par la décoloration de la liqueur.

On opère par comparaison avec une solution titrée de glucose. La quantité de permanganate employée dans les deux cas est proportionnelle à la quantité de sucre à doser et à celle que renferme l'étalon.

Technique — On recueille 2 cc. de sang prélevé par ponction veineuse dans un flacon renfermant quelques cristaux d'oxalate d'ammoniaque.

Aussitôt après le prélèvement on opère la défécation par l'acide tungstique comme le conseillent Follin et Wu.

1 cc. de sang mesuré dans une pipette à un trait est versé dans un matras jaugé de 10 cc.. On rince la pipette à plusieurs reprises, avec de l'eau prélevée dans un verre qui en renferme 6 cc. environ. On lave les parois du matras avec les 2 ou 3 cc. d'eau qui restent dans le verre. On verse dans le matras 1 cc. de solution de tungstate de soude à 10 p. 100 et 1 cc. d'acide sulfurique aux deux tiers normal. On complète à 10 cc. avec de l'eau distillée. On agite et on filtre.

2 cc. du filtrat (correspondant à 0 cc. 20 de sang), versés dans un tube de centrifugeuse, sont additionnés de 1 cc. de liqueur cupro-tartrique alcaline (1).

On verse dans un tube semblable 1 cc. de solution de glucose à 1 p. 1.000 (2), 1 cc. d'eau et 1 cc. de liqueur cupro-tartrique. Les deux tubes sont chauffés pendant 6 minutes au bain-marie bouillant.

On retire les tubes et on procède aussitôt à l'englobement de l'oxyde

(1) *Liqueur cupro-tartrique alcaline :*

A	Sulfate de cuivre crist.	17 gr. 5
	Acide sulfurique	2 cc. 5
	Eau . . . . . q. s. pour	1.000 cc.

B Dissoudre 80 gr. de carbonate de soude anhydre dans 200 cc. d'eau environ, ajouter 15 gr. d'acide tartrique et après dissolution compléter à 1.000 cc. avec de l'eau.

Au moment de l'emploi on mélange volume égal de A et de B. On porte le mélange à l'ébullition pendant une minute ; on néglige la petite réduction qui se produit à chaud.

(2) Cette solution est faite en dissolvant 1 gr. de glucose pur et anhydre dans q. s. d'eau pour faire un litre. On la conserve en l'additionnant de toluène.

cuivreux par un précipité gélatineux de carbonate de magnésie. Dans chaque tube et dès la sortie du bain-marie, on ajoute V gouttes de solution saturée de sulfate de magnésie et IV gouttes de solution saturée de bicarbonate de soude.

On replonge les tubes dans l'eau bouillante pendant 1 minute. On remplit les tubes presque jusqu'au bord avec de l'eau distillée bouillante. On centrifuge. On enlève l'eau surnageante et l'on verse aussitôt dans chaque tube 5 cc. de réactif molybdique-phosphorique (1). On agite.

Le précipité se dissout : on attend 5 minutes pour que la coloration bleue soit entièrement développée.

Dans chaque tube on fait tomber goutte à goutte une solution de permanganate de potassium à 0 gr. 08 pour 1.000 jusqu'à ce que l'on obtienne la décoloration de la liqueur et non pas la coloration rose que donnerait un excès de permanganate.

On fait le rapport entre le nombre de centimètres cubes de permanganate employé dans la liqueur à doser et dans le tube témoin : ce rapport donne la quantité de glucose en milligrammes contenue dans 0 cc. 2 de sang.

Trois cas peuvent se présenter :

1) Le rapport des volumes de permanganate employé donne un chiffre compris entre 0 mmgr. 1 et 1 milligramme de glucose.

On multiplie le chiffre obtenu par 5 pour avoir, en milligrammes par centimètre cube ou en grammes par litre, le taux de la glycémie.

2° Le rapport donne un chiffre égal ou supérieur à 1 milligramme (hyperglycémie supérieure à 5 p. 1.000).

On refait un dosage en prenant cette fois non plus 2, mais 1 cc. du filtrat que l'on additionne de 1 cc. d'eau et l'on compare toujours à 1 cc. de solution de glucose diluée par 1 cc. d'eau.

On multiplie par 10 pour avoir comme plus haut le taux de glucose en milligrammes par centimètre cube ou en grammes par litre.

3° Le rapport donne un chiffre compris entre 0 mmgr. 01 et 0 mmgr. 1 (hypoglycémie inférieure à 0,5 p. 1.000).

(1) *Réactif molybdique phosphorique :*

Molybdate d'ammoniaque.	40 gr.
Lessive de soude (D = 1.36)	60 cc.

On ajoute environ 100 cc. d'eau et on fait bouillir jusqu'à disparition de l'ammoniaque. On laisse refroidir, on dilue par addition de 200 cc. d'eau environ. On ajoute 200 cc. d'acide phosphorique de D = 1,38, on fait bouillir 1/4 d'heure. On laisse refroidir. On complète à 1.000 cc. avec de l'eau distillée.

On recommence le dosage en opérant par comparaison entre 1 cc. du filtrat et 1 cc. de solution de glucose à 1 p. 10.000, additionnés tous deux de 0 cc. 5 de liqueur cuprotartrique et traités ensuite par 2 cc. de réactif molybdique.

Le résultat sera à multiplier ici encore par 10.

5° **Méthode d'Ivar Bang** — *Principe* — L'oxyde cuivreux obtenu par réduction d'une liqueur cuivrique est traité directement dans la liqueur où il a pris naissance par l'acide iodique. Une quantité de cet acide, correspondant à l'oxyde cuivreux, est décomposée.

On titre l'excès d'acide iodique en le traitant par l'iodure de potassium : l'iode libéré est dosé avec une solution d'hyposulfite de soude.

L'élément le plus caractéristique de cette méthode est que nulle ne mérite plus qu'elle le nom de méthode de microdosage. On opère en effet sur une quantité de sang qui doit être comprise entre 100 et 130 milligrammes.

Technique — Du sang obtenu par piqûre du doigt est absorbé par une bande de papier filtre de 26 millimètres de largeur, pesée exactement avant, puis après le prélèvement (1). Il faut que le papier filtre ait absorbé une quantité de sang d'environ 100 milligrammes (soit, très approximativement, deux gouttes).

On fait macérer une première fois la bande de papier pendant une demi-heure au moins dans 6 cc. 5 d'une liqueur (2) qui se charge du sucre du sang. On décante cette première liqueur dans une fiole de 100 cc. On fait subir au papier une deuxième macération, identique à la première, dont le produit est réuni à celle-ci dans la même fiole.

Aux liqueurs sucrées on ajoute alors 2 cc. d'une solution cupro-iodique (3) et 2 cc. d'une solution alcaline (4).

(1) Ces pesées doivent se faire avec une grande précision et une grande rapidité. Ivar Bang préconisait l'emploi d'une balance de torsion.

(2) Cette liqueur se prépare en versant dans un flacon de 2 litres 200 cc. d'eau environ. On dissout dans cette eau 3 cc. d'acétate d'urane pur. On ajoute 1.300 cc. d'une solution saturée de chlorure de potassium pur, 1 cc. 5 d'acide chlorhydrique à 25 p. 100 et on complète à deux litres avec de l'eau distillée.

(3) *Solution cupro-iodique :*

Mêler	Solution d'iodate de potassium $\frac{N}{10}$	10 cc.
	Solution de sulfate de cuivre à 10 p. 100 . . .	2 cc. 5

Compléter à 100 cc. avec de l'eau distillée.

(4) *Solution alcaline :*

Carbonate de potassium	75 gr.
Sel de Seignette	20 —
Eau distillée . . . . . q. s. pour	1 litre

On chauffe le mélange pendant 4 minutes exactement au moyen d'un courant de vapeur d'eau qui arrive dans la masse liquide par un tube renflé à son extrémité : celle-ci est percée de 5 à 6 petits trous.

Après chauffage on ajoute à la liqueur 2 cc. d'acide sulfurique à 20 p. 100 en volume. On retire de la fiole le tube qui a amené la vapeur ; on lave celui-ci à l'eau. Après cinq minutes de repos on verse dans la fiole 25 cc. d'eau, puis, après refroidissement, 0 cc. 5 d'une solution renfermant 5 p. 100 d'iodure de potassium. L'iode libéré est titré en présence d'empois d'amidon par addition de solution d'hyposulfite de sodium N/100 jusqu'à décoloration. Soit n le nombre de centimètres cubes de solution d'hyposulfite nécessaire. La formule (1)

$$\frac{1{,}97 - n}{0{,}28}$$

donne en dixièmes de milligramme la quantité de glucose que renfermait l'échantillon de sang.

On trouve normalement dans le sang une quantité de glucose libre qui varie suivant les auteurs de 0 gr. 70 à 1 gr. 50 par litre. Au delà de 1,50 il y a hyperglycémie; quand celle-ci a teint 3 gr. la glycosurie apparaît.

Graisses ; Lipoïdes ; Cholestérine.

Il existe dans le sang à côté des savons et des acides gras libres (dont quelques-uns volatils), et de traces de glycérine, des combinaisons beaucoup plus complexes des acides gras : des éthers gras (oléique et palmitique) de la cholestérine — en plus de la cholestérine libre ; et des lipoïdes phosphorés (lécithine).

De cet ensemble complexe la cholestérine se détache depuis qu'en ces dernières années les travaux de Chauffard et de ses élèves ont mis en relief l'intérêt considérable que présente son dosage en clinique.

Parmi tous les travaux qui ont été publiés sur ce sujet, nous retiendrons :

(1) En effet les 2 cc. de solution cupro-iodique renfermant 0,2 de solution d'iodate $\frac{N}{10}$ correspondent à 0 cc. 2 d'hyposulfite $\frac{N}{10}$, soit 2 cc. d'hyposulfite $\frac{N}{100}$. De ces 2 cc., 0 cc. 03 sont consommés à blanc. Il reste donc au départ 1 cc. 97. La réaction de dosage en a consommé $1{,}97 - n$. Enfin $\frac{1}{10}$ de milligramme de glucose correspond à 0 cc. 28 d'hyposulfite $\frac{N}{100}$.

1° La *technique de Grimbert et Laudat* qui permet de doser exactement tous ces éléments et en particulier la cholestérine totale, libre, et éthérifiée.

2° La *méthode de Grigaut* grâce à laquelle on peut faire soit un dosage pondéral, soit un dosage colorimétrique rapide de la cholestérine totale que l'on exprime en cholestérine libre « sans rien présumer de l'état libre ou de combinaison initial ».

I. **Technique de Grimbert et Laudat**. — Cette techniquepermet:

1° Soit de doser toutes les variétés de lipoïdes en séparant la cholestérine libre de la cholestérine éthérifiée.

2° Soit, plus simplement, de doser en bloc la cholestérine totale. Nous résumerons ici les principales manipulations, renvoyant le lecteur au mémoire original des auteurs (1) pour les détails de technique que nous ne pouvons donner *in extenso*.

1° *Méthode générale de dosage de la totalité des lipoïdes*. — Ce dosage est divisé en six parties :

I. Extraction ;

II. Dosage de la cholestérine libre ;

III. Saponification ;

IV. Dosage de la cholestérine éthérifiée ;

V. Dosage des lipoïdes phosphorés ;

VI. Évaluation des acides gras.

Le tableau suivant résume les manipulations nécessaires pour I, II, III, IV et V.

Pour VI, l'évaluation des acides gras totaux suffit généralement : on les obtient en retranchant du complexe B le poids β de cholestérine éthérifiée.

Si l'on veut avoir les acides gras des éthers de la cholestérine en acide oléique, on multiplie le poids de cholestérine libérée *d* (en IV) par le facteur 0,73.

Si l'on veut avoir les acides gras combinés à la lécithine en acide stéarique, on multiplie le poids de lécithine obtenue en V par le facteur 0,689.

2° *Dosage en bloc de la cholestérine totale*. — Quand on ne veut pas séparer la cholestérine libre de la cholestérine éthérifiée on fait comme ci-dessus l'extraction (I) et, sans précipiter la cholestérine libre par la digitonine on fait la saponification (III) et l'on continue les opérations

(1) Dosage des lipoïdes dans le sérum sanguin, par MM. L. Grimbert et Laudat. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1er et 16 février 1914.

indiquées jusqu'à l'obtention du complexe B que l'on pèse, et qui renferme cette fois les acides gras totaux et la cholestérine totale.

EXTRACTION (I)

On fait l'extrait alcoolique de 20 cc. de sérum. Cet *extrait* alcoolique est repris par l'éther et pesé.

Son poids représente à « l'état brut la totalité des *graisses neutres, des acides gras préexistants, des lipoïdes phosphorés et de la cholestérine* soit libre, soit éthérifiée ».

L'extrait après qu'on l'a pesé est redissous dans l'alcool absolu et on y précipite la cholestérine libre par addition de digitonine.

On obtient :

a) Un précipité qui correspond à la *cholestérine libre* (II).

b) Une liqueur que l'on débarrasse de la digitonine en excès, par l'éther. On évapore. On reprend par l'alcool et on fait la *saponification* (III) par la potasse. On distille l'alcool, on reprend le résidu par l'eau et on libère les acides gras par l'acide azotique. On traite par l'éther. Le mélange liquide obtenu se sépare en deux couches :

α) Une couche éthérée. On la lave à l'eau. On l'évapore. On reprend par l'éther anhydre. On évapore. Le résidu, séché, est repris par l'éther de pétrole. On évapore, sèche et pèse le complexe obtenu B qui renferme :

c) La totalité des *acides gras* (VI) ;

d) *La cholestérine libérée de ses combinaisons éthérées* (*cholestérine éthérifiée*) que l'on détermine (IV) par

1) Des graisses neutres ;
2) Des lipoïdes phosphorés (lécithine) ;
3) Des éthers de la cholestérine :
4) Libres dans le sérum.

Le procédé de Kumagawa ;

Le procédé à la digitonine.

β) Un liquide aqueux qui va servir au *dosage des lipoïdes phosphorés* (V). On l'évapore, on le calcine. Le phosphore est transformé en acide phosphorique et celui-ci en phosphomolybdate dont le poids permet de calculer en *lécithine distéarique* les lipoïdes phosphorés.

Cette cholestérine totale est séparée par le procédé de Kumagawa. L'extrait éthéré B est dissous dans l'éther de pétrole. On traite la solution par la potasse alcoolique puis l'eau.

Un deuxième épuisement à l'éther de pétrole enlève toute la cholestérine. On évapore les liqueurs éthérées, on reprend le résidu à chaud par l'alcool additionné de soude. On évapore à sec, on reprend par l'éther de pétrole. Cet éther est filtré, évaporé. Le résidu pesé représente la cholestérine totale.

Ici encore on obtient le poids des acides gras totaux en retranchant du poids de l'extrait éthéré B le poids de cholestérine totale.

« Le dosage des lipoïdes phosphorés (V) et le calcul de la répartition des acides gras (VI) s'effectuent sans modifications, suivant la marche décrite précédemment. Mais alors on est obligé de supposer que toute la cholestérine est à l'état d'éther, ce qui introduit nécessairement une petite erreur dans le poids des acides gras préexistants à l'état libre ou sous forme de graisses neutres.

II. **Méthode de Grigaut.** — 1° Dosage pondéral de la cholestérine totale (1). — *Technique.* — On verse successivement dans un ballon de 250 centimètres cubes 20 centimètres cubes de sérum sanguin et 20 centimètres cubes de lessive de soude à 36° Baumé (renfermant 400 grammes de soude par litre). On porte le tout à l'autoclave à 110° pendant une heure.

A sa sortie de l'autoclave la liqueur, quand sa température est encore de 40 à 45°, est agitée avec de l'éther (60 cc.) dans une ampoule à décantation.

Après repos, on soutire la couche aqueuse que l'on soumet à une seconde extraction identique à la première et toujours à la température de 40 à 45°.

Les liqueurs éthérées, soumises à l'évaporation dans une capsule en porcelaine, abandonnent la cholestérine impure. On la reprend par 50 centimètres cubes d'alcool à 95° additionnés de 1 centimètre cube de soude alcoolique à 1 p. 100.

On évapore au bain-marie et sèche le résidu à l'étuve à 100° pendant 30 minutes. On épuise le résidu à l'éther de pétrole que l'on verse dans la capsule encore chaude.

Par le repos, la liqueur éthérée laisse déposer les impuretés. On la filtre sur amiante, recueillant dans un cristallisoir taré la solution éthérée puis l'éther qui a servi à laver la capsule et le filtre.

On laisse évaporer à température ordinaire. La cholestérine cristallise en aiguilles blanches et soyeuses. On la sèche à l'étuve et on la pèse.

Dosage colorimétrique de la cholestérine totale. Procédé Grigaut (2). — *Principe.* — Ce procédé a pour base la réaction de Liebermann : quand on traite la cholestérine en solution dans le chloroforme par l'anhydride acétique et l'acide sulfurique, il se produit une coloration pourpre fugace qui vire au bleu et finalement au vert émeraude.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de cholestérine mise en réaction. On obtient suivant Grigaut des résultats exacts à 5 p. 100 près.

Technique. — On emploie le cholestérimètre de Grigaut qui est (fig. 13) une ampoule à robinet analogue au galactotimètre d'Adam

(1) A. Grigaut, *le Cycle de la cholestérinémie.* G. Steinheil, Paris, 1913, p. 20.

(2) A. Grigaut, *le Cycle de la cholestérinémie.* G. Steinheil, Paris, 1913, p. 25. On trouvera également ce procédé colorimétrique exposé dans l'article de MM. Grimbert et Laudat cité plus haut.

modifié par Meillère et qui porte deux traits de jauge correspondant l'un à 15 centimètres cubes, l'autre à 30 centimètres cubes.

Avantage appréciable en clinique, on opère sur 2 centimètres cubes de sérum seulement. Ces 2 centimètres cubes exactement mesurés sont introduits dans l'appareil ; on ajoute assez d'alcool à 60° sodé à 0,5 p. 100 (1) pour faire 15 centimètres cubes. On mélange. On ajoute quantité suffisante d'éther pour faire 30 centimètres cubes. On bouche l'appareil et on mélange de nouveau en le retournant deux fois.

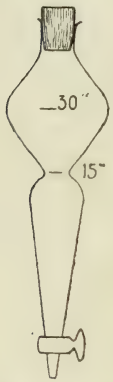


Fig. 13.—Cholestérimètre de Grigaut.

On laisse reposer. On soutire la couche aqueuse inférieure et on la remplace par 20 centimètes cubes d'eau que l'on fait couler le long des parois du cholestérimètre. On laisse reposer 5 minutes. On soutire l'eau et on fait un second lavage identique avec 20 centimètres cubes d'eau.

On soutire complètement les eaux de lavage.

L'éther est recueilli dans une capsule de porcelaine de 60 centimètres cubes. On y ajoute l'éther dont on se sert pour rincer l'ampoule. On évapore l'éther à l'air libre, puis on fait sécher le résidu au bain-marie.

Le résidu graisseux est repris par 2 centimètres cubes de chloroforme bien exempt d'alcool (2) que l'on verse dans une petite éprouvette graduée de 10 cc. On rince la capsule avec du chloroforme que l'on joint au précédent : il faut employer au total 5 cc. de chloroforme.

On ajoute aux 5 cc. de solution chloroformique, 2 cc. d'anhydride acétique pur et III gouttes normales (3) d'acide sulfurique.

On abandonne le tout au repos pendant 30 minutes.

D'autre part, on a préparé une solution étalon de cholestérine en dissolvant 0 gr. 06 de ce corps dans 100 cc. de chloroforme ; 5 cc. de cette solution étalon sont additionnés de 2 cc. d'anhydride acétique pur et de III gouttes normales d'acide sulfurique. On abandonne le mélange pendant 30 minutes.

Au bout de 30 minutes, la coloration verte s'est complètement développée (4) dans les deux tubes et on peut faire un dosage colorimétrique par comparaison.

(1) C'est-à-dire de l'alcool à 60° renfermant 0, 50 p. 100 de soude.

(2) Pour obtenir un chloroforme exempt d'alcool, on le lave à l'eau dans une ampoule à décantation et on le dessèche sur du chlorure de calcium.

(3) La quantité d'acide sulfurique doit être soigneusement mesurée avec un compte-gouttes normal : le même compte-gouttes servira dans toutes les opérations.

(4) La coloration verte, dit Grigaut, maxima au bout de 30 minutes, se maintient constante au moins pendant 1/4 d'heure.

On verse 5 cc. des solutions colorées dans deux tubes gradués de même diamètre.

1° Si les deux tubes présentent la même teinte, la quantité de sérum dont on est parti (2 cc.) a une teneur en cholestérine égale à celle des 5 cc. de solution étalon à 0,06 p. 100, c'est-à-dire 0 gr. 003 de cholestérine : ce qui fait une teneur de 1,50 par litre de sérum.

2° Si les deux tubes présentent des teintes différentes, on dilue jusqu'à égalité de teinte l'une ou l'autre solution avec un mélange de 5 cc. de chloroforme, 2 cc. d'anhydride acétique et III gouttes normales d'acide sulfurique.

a) Si l'on a dû diluer la solution à doser jusqu'à un volume de *n* cc. on aura, P représentant la teneur cherchée du sérum en grammes de cholestérine pour 1.000, le rapport suivant qui relie les volumes des solutions et leur titre (la coloration des 5 cc. de solution étalon correspondant à une teneur de 1,50 p. 1.000 dans le sérum).

$$\frac{5}{1{,}50} = \frac{n}{P}, \text{ c'est-à-dire } P = \frac{n \times 1{,}50}{5}.$$

$$P = n \times 0{,}30.$$

b) Si l'on a dû diluer au contraire, pour obtenir l'égalité des teintes, le tube étalon jusqu'au volume *n* cc., on aura cette fois :

$$\frac{n}{1{,}50} = \frac{5}{P}, \text{ c'est-à-dire } P = \frac{5 \times 1{,}50}{n}.$$

$$P = \frac{7{,}5}{n}.$$

Ici encore on obtient « le chiffre de la cholestérine totale exprimée en cholestérine libre sans rien présumer de l'état libre ou de combinaison initial. »

On trouve normalement par litre de sérum :

Savons : 0,2 à 0,3 (Laudat).

Acides gras totaux : 2,9 à 5,5 (1) (A. Mayer et Schaeffer).

(Les acides gras libres et les acides gras des graisses représentent 2,5 à 4,9 (2), Grimbert et Laudat.)

(1) Un sérum peut prendre l'aspect lactescent quand la teneur en graisse par litre est voisine de 10 gr. A l'ultra-microscope on peut déceler la présence de granulations graisseuses très ténues qui ont reçu le nom d'*hémoconies*. Leur quantité qui est maxima 3 ou 4 heures après le repas est proportionnelle à la teneur en graisse du sang. Aussi leur recherche (épreuve des hémoconies) donne-t-elle des renseignements précieux quand on veut suivre les modalités du passage des graisses alimentaires dans le sang (Lemierre, Brulé, André Weill, Laudat).

(2) Ce dernier chiffre 4 heures après ingestion de graisses.

Glycérine : traces (Nicloux).

Lécithine : 1,2 à 2,1 (1) (Grimbert et Laudat).

Cholestérine. { libre : 0,36 à 0,65.
éthérifiée : 1,38 à 1,95.
totale : 1,74 à 2,6 (2) (Grimbert et Laudat).

On trouve en somme comme chiffre normal moyen de cholestérine totale 1,50 p. 1.000 de sérum (ou de plasma) (Grimbert et Laudat ; Grigaut).

On peut considérer (Grigaut) comme chiffre normal fort la dose de 1 gr. 80 et comme chiffre normal limite 2 p. 1.000.

Un quart ou un cinquième de la cholestérine est à l'état libre ; le reste est à l'état d'éthers, oléique ou palmitique (Widal, A. Weill, M. Laudat).

Elle est libre dans les globules.

La cholestérine est soit d'origine endogène, soit d'origine exogène (A. Chauffard, G. Laroche, A. Grigaut) (G. Lemoine et E. Gérard) (3).

La question de la cholestérinémie normale et pathologique a fait de singuliers progrès sous l'influence de Chauffard et de ses élèves. L'alimentation, les glandes à sécrétion interne, le foie exercent une influence considérable sur le métabolisme de la cholestérine (4).

Le taux de la cholestérine varie considérablement au cours de la grossesse et de nombreux états pathologiques (hépatisme, infections, brightisme) atteignant parfois 15 gr. p. 1.000 (5).

Dosage de l'acide oxalique.

Le dosage de l'acide oxalique dans le sang est extrêmement difficile et délicat. On s'en rend aisément compte si l'on songe que Lœper, en analysant avec ses collaborateurs des sangs normaux et pathologiques, n'a trouvé dans le sang normal que 10 milligrammes de cet acide pour 1.000 grammes de sang desséché (6).

Aussi ce dosage très spécial n'est-il que rarement effectué.

Dans les trois méthodes dont nous n'indiquerons ici que le principe,

(1) Ce dernier chiffre 4 heures après ingestion de graisses.

(2) Ce dernier chiffre après ingestion de graisses.

(3) Voir E. Lambling, *Précis de biochimie*. Paris, Masson, 3e édition, 1921, p. 264.

(4) A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut, Le cycle de la cholestérinémie dans l'organisme. *Annales de médecine* (Paris), t. VIII, n° 3, septembre 1920.

(5) A. Grigaut, *le Cycle de la cholestérinémie*. Paris, Steinheil, 1913.

(6) Voir *XIIIe Congrès de médecine*, 1912, les communications de M. Lœper, p. 7, et de M. Lambling, p. 87.

on extrait l'acide oxalique par traitement du sang à l'acide chlorhydrique ; on défèque par un réactif approprié (molybdate ou phosphotungstate) ; on transforme l'acide oxalique en oxalate de chaux et on le dose enfin, soit par pesée, soit par transformation en oxyde de carbone, soit par titrage au permanganate de potassium.

1° Méthode au molybdate (Béchamp). — On met, dans le sang desséché, l'acide oxalique en liberté par l'acide chlorhydrique à 1 p. 1.000. On défèque par le molybdate d'ammoniaque. On élimine l'excès de ce réactif par l'hydrogène sulfuré. On évapore le liquide ; on neutralise par l'ammoniaque et précipite l'acide oxalique sous forme d'oxalate de chaux par addition de chlorure de calcium en présence de phosphate acide de sodium. L'oxalate de chaux est séparé par centrifugation et desséché. On le décompose par l'acide sulfurique. L'oxyde de carbone formé, que l'on peut caractériser par son spectre, est extrait à la trompe à mercure. On le dose soit par combustion en présence d'un excès d'oxygène dans l'eudiomètre, soit par réaction sur l'acide iodique qui donne par réduction une quantité correspondante d'iode que l'on titre suivant le procédé de Nicloux.

2° Méthode au phosphotungstate de soude (Tonnet). — Cette méthode primitivement établie pour le dosage de l'acide oxalique dans l'urine est également applicable au sang.

On met l'acide oxalique en liberté par l'acide chlorhydrique au 1/10. Dans le filtrat on défèque par une solution à 10 p. 100 de phosphotungstate de soude. On filtre.

On élimine — en maintenant une légère acidité — l'excès de réactif par l'ammoniaque qui donne un précipité de phosphotungstate d'ammoniaque insoluble.

Dans le filtrat on neutralise l'ammoniaque et transforme l'acide oxalique en oxalate de chaux par addition de chlorure de calcium en milieu acétique. L'oxalate de chaux se dépose.

Après 12 à 24 heures de repos, on le sépare, on le lave à l'eau bouillante et à l'alcool pour séparer complètement le précipité des matières réductrices.

On le dose enfin par pesée ou par décomposition par le permanganate de potasse.

M. Lœper, avec ses collaborateurs MM. Béchamp et Tonnet, dose aussi cet oxalate de chaux par transformation de l'acide oxalique en oxyde de carbone comme ci-dessus.

3° Méthode a l'acide phosphotungstique (Morel et Sarvonat). — Cette méthode se rapproche beaucoup de la précédente. On extrait l'acide oxalique du sang en le libérant par l'eau acidulée par l'acide

sulfurique. La liqueur obtenue est déféquée par l'acide phosphotungstique dont l'excès est éliminé dans le filtrat par addition d'ammoniaque. On concentre et on transforme l'acide oxalique en oxalate de chaux. Celui-ci est décomposé par l'acide sulfurique en oxyde de carbone que l'on dose en le faisant réagir sur l'acide iodique. L'iode libéré est dosé à l'état d'iodure de cuivre.

Acides biliaires.

Il n'existait pas jusqu'ici de méthode de recherche des acides biliaires dans le sang.

MM. A Gilbert, E. Chabrol et H. Bénard viennent d'en indiquer une (1) qui utilise la réaction de Pettenkoffer après qu'un traitement à l'alcool a insolubilisé les albumines et fait passer en solution alcoolique les acides biliaires.

Technique. — « 2 cc. de sérum sont précipités dans un gros tube à essai par 20 cc. d'alcool à 95°. Le tube est porté quelques minutes au bain-marie jusqu'à ébullition. On filtre et on recueille le liquide qui passe dans une capsule de porcelaine. Celle-ci est ensuite placée sur le bain-marie bouillant jusqu'à évaporation complète de son contenu. On verse alors dans la capsule ainsi traitée 5 cc. d'acide sulfurique pur dilué au préalable de moitié et refroidi. On triture avec un agitateur pour reprendre par cet acide le résidu de l'évaporation. On centrifuge énergiquement. Le liquide ainsi obtenu est alors versé dans un tube à essai où l'on fait tomber une goutte d'une solution de furfurol à 1 p. 100. On agite et on porte le tube au bain-marie à 60° pendant 5 minutes.

« Lorsque le liquide renferme des sels biliaires, le contenu du tube prend une teinte brun foncé plutôt que rouge pourpre, ce qui ne saurait surprendre, étant donné que les manipulations précédentes n'ont pu libérer totalement les sels biliaires des substances organiques qui leur sont associées dans le sérum sanguin.

« Fort heureusement l'examen spectroscopique intervient ici pour contrôler les résultats. Avec une quantité notable de sels biliaires on observe dans le vert, au niveau de $\lambda = 0\,\mu515$, une bande d'absorption bien distincte de l'ombre aux limites diffuses qui efface toujours plus ou moins la partie droite du spectre et qui se poursuit d'autant plus

(1) La cholémie saline dans les ictères, par A. Gilbert, E. Chabrol et H. Bénard. *C. R. Soc. de biologie*, t. LXXXIII, n° 37 (18 décembre 1920), p. 1602.

vers la gauche que l'isolement des sels a été moins parfait. On s'attachera à repérer soigneusement la position de la bande. C'est indispensable pour affirmer la présence des sels biliaires. »

La méthode serait sensible au 10.000e, permettant de déceler la présence de 0 gr. 10 de sels biliaires dans un litre de sang.

Pigments biliaires.

Le sérum qui renferme des pigments biliaires présente une coloration jaune ou jaune verdâtre, dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de pigments.

Toutes les méthodes employées pour leur recherche sont basées sur la transformation de la bilirubine en biliverdine.

1° Recherche par la méthode de Grimbert. — Ajouter à 2 cc. de sérum 4 cc. d'alcool chlorhydrique à 5 p. 100 ; maintenir au bain-marie bouillant pendant une minute. S'il ne se produit aucune coloration, ajouter I ou II gouttes d'eau oxygénée officinale et chauffer de nouveau légèrement. Une coloration verte, bleue ou violacée indique la présence de pigments biliaires.

2° Recherche par la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak. — *Principe.* — Quand on tente de faire sur le sérum la réaction de Gmélin en versant — comme l'indiquait Hayem — sur de l'acide azotique nitreux placé dans un tube à essai un peu de sérum — sans agiter les deux liquides, — on observe que le sérum donne à la limite de séparation avec l'acide un caillot jaune. Puis, si le sérum renferme des pigments biliaires, il apparaît au-dessus du coagulum un anneau bleu à reflet verdâtre, très ténu, témoin de la transformation de la bilirubine en biliverdine. Ensuite le caillot augmente peu à peu par diffusion de l'acide dans la masse du sérum : la coloration jaune s'écarte graduellement vers le haut de la limite de séparation ainsi que l'anneau bleu qui s'atténue et finalement disparaît.

Gilbert, Herscher et Posternak ont étudié les conditions qui réalisent pour cette réaction le maximum de sensibilité. Voici leur technique.

Technique. — Au fond de tubes à essai de 1 cm. de diamètre on verse 1/4 de cc. du réactif nitrique des auteurs (1) à la surface duquel

(1) *Réactif nitrique* de Gilbert, Herscher et Posternak :

Acide azotique pur	200 cc.
Eau distillée	100 —
Azotite de sodium.	0 gr. 06

on laisse couler lentement, avec précaution, 1 /2 cc. environ de sérum.

La réaction commence assez rapidement. On fait l'observation au bout de 1 heure en comparant la coloration obtenue avec celle que donne une solution titrée de bilirubine dans un sérum artificiellement préparé (1).

D'après les auteurs de la méthode, le liséré bleu commencerait à apparaître quand les pigments biliaires existent dans la proportion de 1 /40.000.

On observerait un anneau violet ou rose pour une dilution de pigments égale à 1 /3.500.

C'est par cette méthode que Gilbert et Herscher ont montré que le sérum sanguin renferme une très faible quantité de bilirubine évaluée à 1 /36.500.

3° Recherche et dosage par la méthode de Fouchet (2). — Cette méthode permet de rechercher et de doser rapidement avec une précision suffisante pour la clinique les pigments biliaires du sérum.

Principe. — On coagule l'albumine du sérum par l'acide trichloracétique en présence d'un oxydant (perchlorure de fer).

La bilirubine passe rapidement à froid à l'état de biliverdine qui diffuse dans la masse du coagulum albumineux et se fixe sur celui-ci. On compare la teinte obtenue avec l'échelle colorimétrique de l'auteur.

Technique. — Dans un godet en porcelaine blanche de 4 cm. de diamètre et de 1 cm. de profondeur, verser 0 cc. 3 de sérum et 0 cc. 3 de réactif (3). Agiter avec une baguette de verre pour diviser le précipité. Attendre 30 minutes.

La coloration bleu verdâtre qui apparaît quand le sérum renferme des pigments est maxima au bout de 20 minutes ; elle apparaît presque instantanément pour des teneurs même inférieures à 1 /20.000 de bilirubine. Elle est stable.

On compare la teinte obtenue avec la gamme colorée de Fouchet faite de teintes obtenues en mélangeant du vert malachite et du blanc d'argent et établie d'après une série de sérums contenant de 1 /2.000 à 1 /40.000 de bilirubine par échelons décroissants de 1 /5.000 en 1 /5.000.

(1) Voir *Comptes rendus de la Société de biologie*, 2 mai 1903.

(2) A. Fouchet, Méthode nouvelle de recherche et de dosage des pigments biliaires dans le sérum sanguin. *Journal de pharmacie et de chimie,* 16 janvier 1918.

(3) *Réactif de Fouchet :*

Acide trichloracétique	5 cc.
Eau	20 —
Perchlorure de fer officinal	2 —

La réaction est sensible à 1/60.000. On peut obtenir une précision plus grande encore en opérant sur un volume de sérum plus élevé.

Recherche de l'urobiline.

Procédé de Grigaut (1). — *Principe.* — Comme dans l'urine, on caractérise l'urobiline par la fluorescence verte qu'elle donne avec les sels de zinc.

Technique. — On verse dans une capsule de porcelaine 10 cc. de sérum, 10 cc. d'eau distillée et 10 cc. du réactif de Grigaut (2).

On porte le mélange à l'ébullition. On filtre. On verse le filtrat dans une ampoule à robinet et l'on extrait l'urobiline par 4 cc. de chloroforme thymolé à 15 p. 100.

Le chloroforme, séparé, est additionné goutte à goutte de solution alcoolique d'acétate de zinc à 1/1.000 en quantité suffisante pour obtenir un mélange limpide. La fluorescence verte qui montre la présence de l'urobiline, plus facile à déceler sur un fond noir, est surtout visible à la lumière électrique.

Recherche des pigments biliaires et de l'urobiline dans le même échantillon de sérum. — Lorsqu'on ne dispose que de peu de sérum et que l'on doit y rechercher à la fois les pigments biliaires et l'urobiline, on peut employer le *procédé préconisé par Patein* (3).

Sur la totalité de l'échantillon de sérum on recherche d'abord les pigments biliaires par la méthode de Grimbert.

Que l'on ait observé ou non la teinte verte ou bleue terminale, on ajoute à la liqueur 1 ou 2 cc. de chloroforme qui se dissout. On verse la liqueur dans de l'eau contenue dans une ampoule à décantation. Le chloroforme se précipite entraînant l'urobiline en dissolution. On le sépare et on le traite par la solution d'acétate de zinc.

(1) *Comptes rendus de la Société de biologie,* 8 mai 1909.

(2) *Réactif de Grigaut :*

Acide acétique à 1/10	20 cc.
Perchlorure de fer officinal	V gttes.
Eau distillée.	80 cc.

(3) G. Patein, Contribution à l'étude des pigments du sérum sanguin. *Journal de pharmacie et de chimie,* 16 octobre 1918, p. 225.

II

MALADIES DU SANG ET SYNDROMES HÉMATOLOGIQUES

Les manifestations pathologiques des altérations du sang et des organes hématopoïétiques se présentent tantôt sous la forme de *syndromes* (anémies, leucocytose, purpura symptomatique, etc.) venant se surajouter au tableau clinique d'affections diverses, tantôt au contraire comme de véritables *entités morbides* nettement individualisées (chlorose, leucémie, hémophilie, etc.). Mais ces différentes formes pathologiques s'intriquent assez profondément les unes dans les autres pour qu'il soit difficile de partir de ce point de vue pour les classer.

Par contre, on constate que les unes et les autres peuvent être assez facilement réparties dans l'un des deux groupes que voici : affections dans lesquelles les altérations sanguines les plus manifestes se montrent du côté des éléments figurés ; affections caractérisées au contraire plus particulièrement par les modifications de la coagulation et du plasma.

Sans doute cette division comme la précédente n'a rien d'absolu. Nous trouvons des altérations du sérum dans le premier groupe, et des modifications des éléments figurés dans le second. Il est cependant commode, sous cette réserve, de l'adopter.

Nous suivrons donc, dans notre exposé, l'ordre que voici :

1° *Syndromes et affections essentiellement caractérisés par des altérations des éléments figurés.*

Dans ce premier groupe, que les altérations du sang soient minimes ou importantes, il est habituel qu'elles portent simultanément sur les différents éléments figurés.

Mais tantôt elles prédominent ou du moins sont particulièrement caractéristiques en ce qui concerne soit les uns, soit les autres.

Aussi peut-on considérer successivement celles qui intéressent spécialement, d'une part les globules rouges, d'autre part les globules blancs.

a) En ce qui concerne les *globules rouges*, nous avons vu que l'usure incessante de ces éléments est, à l'état normal, compensée par une production équivalente.

Grâce à ce mécanisme, le nombre de globules rouges reste, chez l'adulte, aux environs de 5 millions par millimètre cube, et la quantité d'hémoglobine de 14 gr. 5 pour 100 grammes de sang. Ce sont là les chiffres moyens, et qu'il convient de retenir.

Mais, à l'état pathologique, cet équilibre peut être rompu, soit par défaut, soit par excès.

Tantôt il y a diminution du nombre des globules rouges, et cet état porte le nom d'*anémie*.

Tantôt le déficit porte spécialement sur la quantité d'hémoglobine, et c'est, nous le verrons, le caractère hématologique le plus caractéristique de la *chlorose*.

Tantôt enfin il y a, non pas pénurie, mais surabondance de globules rouges, ou, en d'autres termes, *polyglobulie*.

b) Quant aux *globules blancs*, leurs variations de nombre constituent, suivant qu'il est augmenté ou diminué, les *leucocytoses* et les *leucopénies ;* leurs variations de formule leucocytaire, les *mononucléoses*, les *polynucléoses*, les *éosinophilies*. Ce sont là de simples symptômes utilisables pour le diagnostic.

Il convient d'en séparer, étant donnée leur importance, les manifestations hématologiques désignées sous le nom de *leucémies*, dans lesquelles on constate, avec une leucocytose considérable, un bouleversement complet de la formule du sang normal. Nous en rapprocherons, sous le nom de *syndromes paraleucémiques*, des manifestations morbides qui offrent avec elles des liens de parenté plus ou moins étroits, et, d'ailleurs, souvent mal déterminés.

2° *Syndromes et affections essentiellement caractérisés par des modifications de la coagulation et des altérations du plasma.*

Ce sont, d'une part, l'*hémophilie*, dans laquelle le retard de coagulation constitue le caractère hématologique prédominant ; d'autre part les *hémoglobinuries* et les *purpuras*, dont les altérations sont plus complexes et les formes cliniques très variées.

3° A la fin de cette étude d'hématologie clinique, il nous a paru utile de réserver une place à la question de l'*identification des taches de sang*, et à la recherche du sang dans les liquides organiques, qui ont en médecine, et en particulier en médecine légale, une si grande importance.

CHAPITRE PREMIER

POLYGLOBULIES

Par E. Agasse-Lafont.

Le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine peuvent parfois pécher par excès, comme ils pèchent par défaut dans les anémies et la chlorose.

C'est à ce syndrome, caractérisé par la surabondance d'hématies, que l'on donne le nom de *polyglobulie*. On peut dire qu'il commence lorsque le nombre des globules rouges monte à 6 millions. Dans les cas extrêmes, on trouve jusqu'à 13 et 14 millions par millimètre cube: presque le triple, on le voit, du nombre normal.

La polyglobulie se montre, tantôt comme un *symptôme*, associé à différents états pathologiques, ou même provoqué par des conditions physiologiques spéciales. Tantôt, au contraire, elle constitue une véritable *entité morbide*, l'*Erythrémie* ou *Maladie de Vaquez*.

Nous allons les étudier successivement.

1° Polyglobulies symptomatiques.

Ces polyglobulies, qu'il est intéressant de connaître, en particulier pour éviter les erreurs d'interprétation que leur constatation pourrait provoquer, sont constatées dans des circonstances très différentes. Elles sont tantôt physiologiques et tantôt pathologiques, tantôt apparentes et tantôt réelles. En voici les types principaux.

Polyglobulies physiologiques. — La polyglobulie peut être physiologique et se montrer chez les individus qui font des ascensions (ascensions de montagnes ou ascensions en ballon).

C'est la *polyglobulie des altitudes :* elle peut atteindre 8 millions.

Depuis longtemps signalée et souvent vérifiée depuis, son mécanisme a été très controversé. Pour les uns il s'agit d'une simple apparence de polyglobulie, qui serait due à la concentration du sang dans les vaisseaux périphériques, sous l'influence de la raréfaction de l'air. Pour d'autres auteurs, au contraire, il s'agit d'une polyglobulie vraie, avec augmentation réelle de la masse totale du sang.

Au même groupe appartient la *polyglobulie des nouveau-nés*, due à l'apparition brusque de la respiration et de l'évaporation cutanée.

Polyglobulie pathologique apparente par concentration du sang. — A l'état pathologique également la polyglobulie peut être apparente : c'est la *polyglobulie par concentration.*

Le type en est la polyglobulie du *choléra.* Sous l'influence des pertes liquides énormes causées par les vomissements et la diarrhée, le plasma diminue, le sang se concentre, et l'on trouve dans 1 millimètre cube une plus grande quantité d'éléments figurés.

De même nous avons observé un cas de cancer en nappe de l'estomac, arrivé au dernier degré de la cachexie, et qui présentait de la polyglobulie, évidemment due à une cause semblable. Le malade, que la morphine seule arrivait à calmer, ne prenait plus ni aliments ni boissons, et avait déshydraté progressivement ses tissus et son sang.

Signalons aussi, toujours par un mécanisme semblable, la polyglobulie qui suit soit les *sueurs profuses*, soit la *diurèse abondante*, soit les *ponctions d'ascites considérables* (Gilbert et Garnier), etc.

Ces polyglobulies, on le voit, sont donc apparentes et non réelles. Il ne s'agit nullement d'une surproduction de globules rouges, mais d'une simple concentration, par réduction de la masse totale du sang.

Elles sont le plus souvent passagères, car l'organisme récupère rapidement l'eau nécessaire à l'équilibre des tissus.

Les globules, dans ces cas, conservent leurs caractères normaux.

Polyglobulie pathologique réelle compensatrice. — Dans un troisième groupe de faits pathologiques, la polyglobulie est réelle, et son apparition s'explique par le mécanisme suivant.

L'hématose ne pouvant pas se faire comme à l'état normal, la valeur fonctionnelle de chaque globule rouge devient moindre ; par une réaction de défense de l'organisme, apparaît alors une véritable surproduction de ces éléments.

On constate cette polyglobulie surtout dans le cas de *cyanose congénitale* par mélange du sang artériel et du sang veineux (communi-

cations interventriculaire, interauriculaire, ou persistance du canal artériel).

Elle peut se produire aussi dans les cas de *cyanose acquise par lésions pulmonaires* entraînant une ventilation pulmonaire insuffisante. Dans les deux cas, *les dimensions des globules rouges sont généralement augmentées*. Leur nombre peut monter à 12 millions.

Au même groupe appartiennent les *polyglobulies toxiques* (arsenic, phosphore, oxyde de carbone, etc.) : l'anémie initiale produite par ces poisons peut être suivie de polyglobulie généralement passagère, par une réaction qui dépasse le but.

De même que les précédentes, ces polyglobulies ont pour caractère d'être de durée variable, comme la cause qui les engendre : persistantes dans les cyanoses congénitales, elles sont passagères chez les intoxiqués dont l'intoxication ne dure pas.

La pléthore sanguine étant généralement, dans ces cas-là, modérée, elle n'entraîne pas, comme dans la forme que nous étudions plus loin, soit une splénomégalie notable, soit des hémorragies.

2° Polyglobulie essentielle : Erythrémie ou Maladie de Vaquez.

Cette affection est essentiellement caractérisée par une teinte rouge vineuse de la peau et des muqueuses, des douleurs parfois très vives localisées surtout aux extrémités, une hypertrophie souvent considérable de la rate, phénomènes paraissant dus à une production exagérée de globules rouges, dont le nombre dans le sang est très augmenté.

Depuis que la première observation en a été publiée par Vaquez en 1892, de nombreux travaux ont paru sur ce sujet. Il n'est pas douteux cependant que l'érythrémie est souvent méconnue.

Etude clinique. — C'est une maladie parfois congénita le, mais qu le plus souvent débute à l'âge adulte, vers 35 à 40 ans. Elle se développe d'une façon insidieuse, et dans des conditions étiologiques mal déterminées. On a signalé cependant, dans quelques cas, l'influence possible d'une secousse nerveuse violente, ou d'une dépression morale vive, sans qu'il soit aisé de déterminer le rôle réel que ces causes ont pu avoir dans son apparition.

Arrivée à sa période d'état, la *maladie de Vaquez* présente, au point de vue purement clinique, en dehors des signes hématologiques que nous étudions plus loin, trois symptômes essentiels.

A. Coloration de la peau et des muqueuses. — Dans les formes typiques, il s'agit, non pas de cyanose vraie, mais d'une teinte qui varie du rouge pourpre au rouge bleuâtre, foncée, intense, sur laquelle se dessine un fin lacis de veines dilatées.

Sur la peau, cette teinte prédomine aux extrémités, et surtout au visage, donnant au malade son *facies enluminé*, son *teint fleuri, haut en couleur, vermeil*, suivant les expressions imagées que l'on relève dans les observations.

Sur les muqueuses, on constate de même le rouge intense des lèvres, l'injection des conjonctives, la tuméfaction presque hémorragique des gencives, et des manifestations semblables au niveau des organes génitaux.

Par contre, le thorax, l'abdomen, les cuisses et les bras peuvent conserver leur blancheur normale, et le contraste est alors des plus nets avec les parties hypercolorées.

Mais, au fur et à mesure que l'affection évolue, la teinte a tendance à se généraliser, en même temps qu'elle devient plus franchement cyanique. Elle s'accompagne d'une dilatation et d'un engorgement de plus en plus apparent des veines sous-cutanées.

B. Splénomégalie. — L'hypertrophie de la rate est souvent précoce et peut précéder la cyanose. Elle est modérée, ou fréquemment considérable, l'organe atteignant l'ombilic, et descendant même jusqu'à la fosse iliaque. Tantôt elle forme une masse régulière et de consistance normale, tantôt elle est bosselée et indurée.

Cette splénomégalie est souvent latente et indolore. Parfois les mouvements ou la palpation réveillent de légères douleurs à son niveau.

Elle peut s'accompagner d'hépatomégalie. Quant aux ganglions, ils restent normaux.

C. Douleurs. — Les douleurs, sous forme de paroxysmes, sont constantes et paraissent se montrer comme une conséquence directe de l'érythrémie. Elles peuvent n'atteindre que les extrémités, et surtout le gros orteil ; ou s'irradier dans tout le membre, rappelant les douleurs fulgurantes du tabes ; ou se généraliser, comme au cours d'une attaque de rhumatisme, et s'accompagner même de tuméfactions articulaires par épanchement sanguin ou séreux.

Autres symptômes. — Autour de cette triade caractéristique, se placent un certain nombre de symptômes moins typiques ou moins constants :

Des *troubles digestifs* (anorexie, dyspepsie et vomissements).

Des *troubles respiratoires*, particulièrement de la dyspnée.

De l'*albuminurie* intermittente, accompagnée parfois d'hématurie.

Enfin et surtout des *troubles nerveux et sensoriels :* bouffées de chaleur, somnolence, troubles psychiques, hyperémie et hémorragies rétiniennes, qui peuvent être précoces et révéler le début de l'affection (Dupuy-Dutemps et Lutembacher).

Ajoutons les symptômes négatifs suivants, qu'il est important de connaître : l'absence habituelle de manifestations cardiaques et d'hypertension, l'absence de fièvre, la persistance pendant une période plus ou moins longue d'un état général relativement bon.

Évolution. Formes cliniques. Terminaison. — La maladie de Vaquez a une évolution généralement lente, progressive et fatale : la mort survient en quelques années.

Tantôt il y a aggravation continue des symptômes, dénutrition de plus en plus marquée, et cachexie.

Tantôt des complications soudaines, en particulier des hémorragies ou des thromboses, entraînent des accidents rapidement mortels (ramollissement cérébral, asystolie, gangrènes, apoplexie).

Tantôt enfin la maladie évolue sans avoir présenté sa symptomatologie complète, ou sous une forme anormale : *forme fruste* sans splénomégalie *; forme congénitale* (Ambard et Fiessinger) ; *forme avec hypertension ; érythrémie subleucémique,* dans laquelle il y a association de polyglobulie et d'un état leucémique du sang plus ou moins caractérisé (Aubertin).

Etude hématologique. — L'examen du sang permet seul de confirmer le diagnostic de la maladie, et souvent en révèle l'existence.

C'est du côté des *globules rouges* que se rencontrent les manifestations les plus typiques. Leur nombre dépasse généralement 6 millions, peut monter à 10 et 12 millions : le chiffre extrême de 14.800.000 a même été constaté, atteignant donc 3 fois le nombre normal. Cette polyglobulie d'ailleurs est variable chez un même malade, et peut même faire défaut au début de la maladie. Mais elle est, en général, permanente et progressive.

De toute façon, on constate qu'elle n'est pas localisée, comme dans certaines formes que nous avons signalées plus haut (voir p. 130), à tel ou tel segment de l'appareil circulatoire : on la constate non seulement au niveau des capillaires, mais même dans le sang veineux et dans le sang artériel.

Mais ces globules, à la différence de la polyglobulie des cyanoses, conservent en général leurs caractères normaux de dimensions, de forme, de coloration et de résistance. On ne trouve pas d'hématies à

granulations basophiles, ni d'hématies à granulations vitales. On trouve parfois des globules rouges nucléés.

Les globules ayant leurs caractères normaux, on ne s'étonnera pas que l'augmentation de l'hémoglobine suive une ascension parallèle à celle des globules, et puisse atteindre, par millimètre cube, 2 et presque 3 fois le taux normal.

On a constaté l'augmentation du nombre des *hématoblastes* (Le Sourd et Pagniez).

Quant aux *globules blancs*, ils sont assez souvent en nombre plus considérable qu'à l'état normal : la leucocytose est d'ordinaire modérée (15 à 20.000), avec polynucléose, éosinophilie légère (3 à 10 p. 100), et présence de myélocytes.

Ajoutons que la masse totale du sang est augmentée d'une façon notable : il en résulte que le nombre de globules rouges en circulation est encore plus considérable que la numération simple ne paraît l'indiquer.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les constatations d'autopsie apportent-elles des documents qui permettent d'élucider la pathogénie de cette affection ?

Les lésions de la plupart des viscères se réduisent à de la congestion, avec dilatation plus ou moins considérable de leurs capillaires.

De même la *rate*, dans les cas purs d'érythrémie, — c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas association de lésion parasitaire (kyste hydatique), tuberculeuse ou syphilitique, — n'offre pas, malgré son volume, de modification essentielle dans sa structure : les cordons de Billroth sont congestionnés ; le tissu hémolytique et macrophagique est hyperplasié d'abord, puis transformé plus tard en tissu de sclérose, et farci d'infarctus. Mais on ne constate pas de transformation myéloïde.

Par contre, la *moelle osseuse* présente une réaction marquée : congestionnée et rouge dans la diaphyse des os longs, avec prolifération considérable de ses éléments cellulaires (formes embryonnaires et formes adultes), elle paraît présenter une suractivité fonctionnelle, une réaction primitive qui serait à l'origine du développement de la maladie (Vaquez et Laubry). Cette hypothèse paraît plus vraisemblable que celle qui ferait de la polyglobulie une manifestation purement passive, due à une insuffisance fonctionnelle de la rate, dont le pouvoir hémolysant serait inférieur à sa tâche normale, d'où résulterait une accumulation progressive des globules rouges dans le sang.

Quant à la cause provocatrice de cette suractivité de la moelle osseuse, elle nous échappe. Peut-être d'ailleurs n'est-elle pas unique :

toute infection exogène ou endogène, toute intoxication, toute destruction globulaire même peut entraîner, par une réaction de défense, une suractivité de l'hématopoïèse : se prolongeant outre mesure, et dépassant le but poursuivi, elle serait productrice de l'érythrémie.

Diagnostic. — Quand l'affection est soupçonnée, sa triade symptomatologique et ses signes hématologiques en rendent le diagnostic facile.

Les notions étiologiques, les différences cliniques et hématologiques permettent de distinguer aisément les *cyanoses polyglobuliques.*

Les symptômes douloureux ne seront pas attribués à tort au *rhumatisme* ou à la *syphilis*, si l'aspect particulier du malade et la splénomégalie suggèrent l'idée d'un examen de sang, qui permettra d'identifier la maladie qui est en cause.

Toute hypertrophie de la rate dûment constatée nécessitant de toute évidence une enquête hématologique complète, la splénomégalie érythrémique ne saurait être confondue avec aucune des formes qui ne s'accompagnent pas de polyglobulie. On n'aura donc des doutes que dans ces formes particulières de *splénomégalies polyglobuliques* qui se rattachent à la tuberculose, au kyste hydatique ou à la syphilis : dans ces cas, une enquête étiologique et clinique minutieuse, et parfois l'épreuve thérapeutique, permettront de se prononcer.

Thérapeutique. — Une thérapeutique vraiment curative de l'érythrémie existe-t-elle ?

Les essais de médication arsenicale, d'opothérapie splénique ont été sans résultats.

Vaquez a essayé le *benzol* sans succès. Il déconseille l'ablation de la rate : les essais de splénectomie dans cette affection ont donné des résultats désastreux.

Chauffard et J. Troisier ont obtenu, dans un cas, une diminution passagère de la polyglobulie par l'emploi du citrate de soude à la dose de 1 gramme par jour.

La radiothérapie, si efficace dans les leucémies, n'a pas donné tout d'abord pour l'érythrémie les succès que l'on pouvait espérer à priori. Dans un cas cependant, Pagniez, Le Sourd et Beaujard ont obtenu une amélioration notable par un traitement prolongé. D'autre part, on a cité récemment des observations d'amélioration considérable, obtenue par irradiation non pas de la rate, mais de la moelle des os (Böttner, Béclère).

En outre, pour atténuer les symptômes, les malades se trouveront bien d'un régime réduit, de préférence lacto-végétarien, et d'un repos relatif.

Les symptômes céphaliques sont atténués par l'emploi des médicaments hypotenseurs (gui, nitrites).

Contre les douleurs violentes et tenaces, l'aspirine, l'antipyrine, et les autres médications calmantes, doivent être utilisées.

Mais ici, comme toujours, on devra songer à ménager l'estomac du malade, et se rappeler que les médicaments, pris par doses fractionnées et largement dilués par des boissons abondantes, sont aussi efficaces sinon plus, et moins nocifs.

CHAPITRE II

CHLOROSE

Par E. Agasse-Lafont

La *chlorose* est une affection se montrant généralement chez les jeunes filles au moment de la puberté, caractérisée par un faciès spécial, une atteinte plus ou moins profonde de l'état général, avec prédominance de troubles nerveux, et un appauvrissement considérable du sang en hémoglobine, affection qui se termine d'ordinaire par la guérison sous l'influence d'un traitement dont la base est constituée par le repos et par les sels de fer.

Cet ensemble de conditions étiologiques, symptomatologiques et thérapeutiques la différencie des anémies et de la tuberculose, avec lesquelles elle présente en apparence les liens les plus étroits.

ÉTUDE CLINIQUE

Conditions étiologiques. — La chlorose est surtout une maladie des *adolescents*, bien qu'on l'ait signalée parfois chez l'adulte, au moment de la ménopause chez la femme, et même chez le vieillard.

Elle atteint presque exclusivement les *jeunes filles*, et se montre en général après que leur menstruation s'est établie : c'est un fait important, nous le verrons, pour expliquer la pathogénie de cette affection. Mais il existe cependant une chlorose des jeunes garçons, qui paraît aussi à l'âge de la puberté.

Dans l'un et l'autre cas, des causes, les unes lointaines, les autres immédiates, favorisent son apparition.

Au nombre des premières, il convient de citer tout d'abord l'*hérédité*. Tantôt c'est l'hérédité directe : les enfants, nés de femmes qui ont été

chlorotiques, y sont particulièrement prédisposés. Tantôt on trouve, chez les ascendants, non pas la chlorose même, mais différentes autres tares, parmi lesquelles la tuberculose, la scrofule, la syphilis sont le plus souvent rencontrées.

Le passé même des malades a aussi une influence manifeste, dont le rôle exact n'est d'ailleurs pas toujours facile à déterminer. Ce sont souvent des organismes prédisposés par des *maladies antérieures*, typhoïde, diphtérie, etc.. Plus souvent encore les jeunes filles ont été soumises à des conditions d'hygiène défectueuses : alimentation insuffisante ou de qualité médiocre ; habitations obscures ou travail dans un air confiné et vicié ; surmenage physique de nature variable suivant le rang social (station debout prolongée, travail manuel excessif, veilles, bals, soirées) ; surmenage intellectuel (travail cérébral, écritures, comptabilités, classes trop prolongées, préparations de concours ou d'examens) ; enfin surmenage moral, préoccupations de toutes sortes, émotions et chagrins.

Tantôt ces différentes causes paraissent agir d'une façon insidieuse et lente ; tantôt leur association fortuite et l'intensité de l'une d'elles déclanchent d'une façon brusque l'apparition de la maladie.

Botkine a rapporté l'histoire d'une jeune fille de santé parfaite, qui fut prise de chlorose en deux jours à la suite de la frayeur qu'elle avait éprouvée en voyant tomber un enfant dans l'eau, et celle d'une autre jeune fille chez qui la chlorose se manifesta au lendemain de la mort de son père.

Symptomatologie. — C'est l'*aspect* et le *faciès* des chlorotiques qui frappent tout d'abord. Leur teint est pâle, d'un blanc mat, ou jaune verdâtre un peu livide, comparable à la couleur de la vieille cire: il est suffisamment caractéristique pour avoir imposé son nom à la maladie (χλωρός, jaune vert). Les mains et l'ensemble des téguments offrent le même aspect. Mais, à la différence de nombre de malades anémiés, tuberculeux ou cachectiques, leurs traits ne sont pas amaigris: bien au contraire la face est souvent bouffie, les paupières, les mains et les pieds légèrement œdématiés.

La rougeur subite des pommettes, sous l'influence de la moindre émotion, peut parfois, au premier abord, cacher la vraie nature de la maladie.

En même temps les muqueuses sont décolorées, la conjonctive est bleutée, les lèvres se confondent presque avec la peau voisine, les gencives et la paroi buccale paraissent exsangues.

Un examen systématique montre un grand nombre de signes phy-

siques et fonctionnels, parmi lesquels les *troubles nerveux* doivent être mis, nous l'avons vu, au premier rang.

L'état mental des chlorotiques a frappé de tout temps les observateurs. Hippocrate les décrit comme des sujets tristes, susceptibles, inquiets et constamment préoccupés. Trousseau montre qu'avec l'aspect si caractéristique des malades, les phénomènes nerveux constituent presque toute la symptomatologie de la maladie. Il y attache une telle importance qu'il les considère comme laissan une trace presque ineffaçable, même quand la guérison paraît obtenue.

« La chlorose, dit-il, a surtout cela de particulier qu'elle laisse une impression presque indélébile, de telle sorte que, quand une jeune fille a été fortement chlorotique, elle s'en souvient presque toute sa vie ; et, si vous interrogez avec soin des femmes déjà arrivées à l'âge de retour et qui ont éprouvé à plusieurs reprises les atteintes de la chlorose, vous constaterez chez elles l'existence de phénomènes névropathiques qui ne les abandonnent presque jamais, si variables qu'ils puissent être dans leur forme.Et cependant, depuis longtemps, le sang a été réparé ; la pléthore peut même quelquefois s'observer. »

Hayem insiste sur leur expression de langueur et de tristesse. Dieulafoy les montre comme irritables et mélancoliques.

Les *troubles de la sensibilité* sont nombreux et variés. La *céphalée* est habituelle, mais généralement légère ; elle peut cependant être intense et tenace. Les *névralgies* se montrent beaucoup plus souvent que dans les anémies de causes diverses, et paraissent donc bien être sous la dépendance directe de la chlorose : la plus fréquente de toutes est la névralgie intercostale, qui, vive le jour, se calme la nuit. La névralgie faciale n'est pas rare ; elle atteint la branche ophtalmique du trijumeau.

La malade présente souvent des *vertiges*, parfois légers et occasionnés par tout travail commencé, et qu'ils obligent d'interrompre. Dans des cas plus graves, le vertige, survenant dès que la malade, couchée, s'assied dans son lit, ou dès que, assise, elle se lève, l'empêche de marcher et même de se tenir debout. Les défaillances et les syncopes ne sont que l'exagération de ce vertige ; elles accompagnent les chloroses intenses avec déglobulisation excessive ; elles surviennent dans les mêmes conditions que le vertige, obligent les malades à rester constamment couchées.

A ces troubles s'ajoutent parfois de l'hyperesthésie, de l'anesthésie, des accidents paralytiques, des convulsions, du délire, accidents de pathogénie discutée, et qui relèvent peut-être d'une hystérie concomitante.

Signalons aussi *le phénomène du doigt mort*, affectant un ou plusieurs doigts, se manifestant surtout le matin et se reproduisant plus rarement dans la journée. Il est loin d'être constant, et se renouvelle à intervalles irréguliers.

La chlorotique est toujours fatiguée. Elle s'essouffle et a des crises de palpitations sous l'influence de la moindre émotion et du moindre effort.

Si l'examen de l'appareil respiratoire ne montre aucune lésion justifiant la dyspnée, par contre, du côté de *l'appareil cardio-vasculaire*, l'exploration physique décèle des manifestations qu'il convient de noter.

A l'auscultation du cœur, on trouve habituellement des souffles, d'intensité variable, localisés aux différents orifices ou le plus souvent dans leur voisinage, se propageant peu, se modifiant par les changements de position de la malade, et qui présentent donc les caractères des *souffles anorganiques ou extra-cardiaques*, et de pathogénie discutée.

D'autre part, au niveau des vaisseaux du cou, le doigt appliqué légèrement perçoit un frémissement cataire, et l'auscultation fait entendre un double souffle. L'un est systolique, intermittent et d'origine artérielle. L'autre est continu, d'origine veineuse ; son timbre a été comparé au bruit du rouet, au ronron du chat, ou encore au bruit d'un jouet qu'on nomme le diable : d'où le nom de *bruit de diable* (Bouillaud).

Quant au *volume du cœur*, on a noté qu'il est en général diminué. Mais Barié fait remarquer que, si sa surface de projection est en effet de dimensions moindres que la moyenne, il convient de tenir compte de ce fait qu'il s'agit de jeunes filles souvent de petite taille, malingres et de développement inachevé ; de telle sorte que, le plus habituellement, le volume de leur cœur reste en réalité proportionnel à celui de leurs autres organes et au poids total du corps.

Parfois, par contre, le cœur est dilaté : c'est une dilatation moins marquée que celle des cardiopathies, et temporaire. Elle s'expliquerait par l'existence de troubles digestifs chez des sujets névropathes ; il en résulterait un spasme réflexe dans le domaine de l'artère pulmonaire, d'où hypertension et dilatation du cœur droit.

Les autres troubles somatiques sont plus variables.

C'est ainsi que les *fonctions digestives* sont généralement troublées, soit sous l'influence de la maladie même, soit le plus souvent par l'action des mêmes causes qui ont donné naissance à la chlorose, ou par des interventions médicamenteuses mal surveillées. Aussi trouve-t-on

toutes les variétés de troubles dyspeptiques. Tantôt un hyperfonctionnement des glandes gastriques, avec un appétit exagéré, des douleurs, des régurgitations acides, des vomissements même, les symptômes en un mot de l'hyperchlorhydrie et de l'hyperpepsie, vérifiées d'ailleurs par le tubage de l'estomac et l'analyse du suc gastrique (Hayem). Tantôt, au contraire, l'appétit est diminué ou supprimé, les digestions sont lentes, paresseuses, avec ballonnement du ventre et lourdeurs après le repas ; le suc gastrique est insuffisant : c'est l'hypopepsie, forme habituelle de la gastrite médicamenteuse.

La constipation est habituelle.

Constamment aussi existent des manifestations du côté des *fonctions génitales*. Les règles sont supprimées ou insuffisantes, rarement trop abondantes. Le sang menstruel est séreux et décoloré. Il n'est pas toujours facile de déterminer si ces troubles ont précédé ou suivi l'apparition de la chlorose, et s'ils doivent, par conséquent, en être considérés comme la cause ou comme l'effet.

La *leucorrhée* est très fréquente, parfois constante, d'ordinaire plus marquée dans les jours qui précèdent et qui suivent les règles.

Elle ne doit pas être confondue avec les vulvo-vaginites, souvent gonococciques, si fréquentes chez les jeunes filles et même chez les petites filles. Tandis que ces dernières sont justifiables d'un traitement presque exclusivement local, au contraire la leucorrhée chlorotique ou anémique suit une marche parallèle à celle de l'état général et se traite comme lui.

Chez les jeunes femmes, la chlorose n'empêche pas la *fécondation;* il peut arriver même qu'une grossesse survenant influence une chlorose d'une façon favorable.

Ajoutons, pour compléter ce tableau clinique, que les *urines* sont généralement pauvres en urée et en phosphates : mais il convient de remarquer qu'il s'agit le plus souvent de malades qui s'alimentent peu ou mal. D'autre part, ces urines sont tantôt pâles, tantôt jaune-rougeâtres par excès d'urobiline. Elles renferment de l'urohématine et de l'urobiline, généralement en proportion inverse.

La *température* est normale ou abaissée. Jaccoud a attiré l'attention sur l'apparition possible de fièvre, mais il convient de songer à la possibilité d'une tuberculose associée.

Évolution. Pronostic. Terminaison. — De début le plus souvent lent, mais parfois brusque, l'affection suit une marche progressivement ascendante, puis descendante, qui s'étend sur une durée de plusieurs mois et parfois de plusieurs années.

Son pronostic est relativement bénin. Elle se termine généralement par la guérison. Il convient cependant de faire quelques réserves, de songer à la possibilité de rechutes, qui peuvent être multiples, de récidives, de tares indélébiles, de prédisposition pour les descendants, et aussi de complications.

Complications. — Ces complications de la chlorose ne sont pas fréquentes. On a signalé cependant : des *hémorragies* qui peuvent devenir graves (épistaxis et métrorragies persistantes); la *phlébite* des membres inférieurs, avec embolies mortelles; la *thrombose de l'artère pulmonaire ou des sinus.*

La question de la *tuberculose* compliquant la chlorose est sujette à controverse et d'interprétation délicate.

Formes cliniques. — Les notions qui précèdent nous permettent de passer rapidement sur les formes cliniques que peut revêtir la maladie.

La *chlorose des jeunes garçons,* niée par quelques auteurs, paraît établie sur des observations probantes. Elle est généralement légère et de peu de durée.

La *chlorose tardive* atteint généralement la femme, soit vers l'âge de trente ans, soit au moment de la ménopause. Elle n'est parfois qu'une récidive d'une chlorose de l'adolescence. Les troubles dyspeptiques sont d'ordinaire assez marqués.

La *chlorose des nourrissons,* décrite par Hallé et Jolly, Marfan, Rist, Leenhardt, se montre généralement au cours de la deuxième année. Elle présente les mêmes caractères hématologiques que la chlorose de l'adolescence. Elle paraît attribuable à l'épuisement des réserves de fer hépatique que l'enfant apporte en naissant, et qui n'ont pas été suffisamment entretenues par l'alimentation, le lait n'en contenant qu'une très minime quantité.

Le *chlorose légère* évolue en quelques semaines, avec des symptômes hématologiques et cliniques atténués.

La *chlorose grave* présente des caractères qui la rapprochent des anémies pernicieuses (voir p. 168).

La *chloro-tuberculose* associe les caractères propres à ces deux affections.

Le *chloro-brightisme,* longuement étudié par Dieulafoy, est une chlorose associée à des symptômes d'insuffisance rénale, qu'il est parfois difficile de dépister : petits signes du brightisme, crampes, cryesthésie, pollakiurie, légère albuminurie, etc. Il est décelé surtout par les

résultats de l'épreuve thérapeutique : le traitement habituel de la chlorose l'aggrave, le régime lacté l'améliore et le guérit.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

L'état du sang, dans la chlorose, a été l'objet de très nombreuses recherches, faites en particulier par Hayem, et mérite une étude approfondie.

Quantité d'hémoglobine et nombre de globules rouges. — Une altération domine toutes les autres par sa constance, son importance et son intensité, c'est la diminution de *l'hémoglobine*. Nous avons vu que l'hémoglobine est un composé très riche en fer, et que c'est à sa présence que le globule rouge doit la faculté qu'il possède de remplir la fonction d'hématose, c'est-à-dire d'absorber l'oxygène atmosphérique et de le répandre dans l'intimité des tissus.

Or, dans tous les cas de chlorose, le chiffre de l'hémoglobine est fortement diminué. Dans quelles limites ? Elles sont très variables. Les formes d'intensité moyenne montrent, à la période d'état, une insuffisance de moitié environ. Ce chiffre d'ailleurs augmente ou diminue avec l'évolution même de la maladie. Dans les formes graves, on peut ne trouver que 3 grammes pour 100, presque le 1/5, on le voit, du taux normal.

Mais cette diminution de l'hémoglobine étant également constante dans les anémies, à quel point de vue peut-on dire qu'elle est caractéristique de la chlorose ? C'est quand on considère simultanément le nombre des globules rouges. En effet, dans les anémies, le chiffre des globules est diminué dans une proportion assez semblable à celle de l'hémoglobine, de telle sorte que chaque globule rouge renferme sensiblement la même quantité d'hémoglobine qu'un globule normal ; c'est seulement parce qu'il y a moins de globules qu'il y a moins d'hémoglobine dans le sang. Telle est du moins la règle générale, et qui ne souffre des exceptions que dans des limites assez étroites.

Au contraire, dans la chlorose, chaque globule rouge est beaucoup plus pâle, beaucoup moins riche en hémoglobine qu'un globule normal : ce que l'on exprime en disant que la *valeur globulaire* est diminuée. Par suite, que l'anémie soit modérée (4 à 3 millions, dans les formes moyennes) ou considérable (3 à 2 millions, dans les formes graves), il n'en existe pas moins toujours une disproportion notable entre les

deux valeurs, et c'est toujours l'hémoglobine, bien plus que les globules rouges, qui fait défaut.

Autres caractères des globules rouges. — Ces autres caractères sont secondaires. Le volume moyen est en général diminué par la présence de nombreux *globules nains*. D'autre part, surtout quand leur nombre est très au-dessous de la normale, on constate l'apparition, plus ou moins marquée, suivant le degré de la déglobulisation, d'anomalies qui sont d'ailleurs communes à toutes les anémies : *inégalité de volume*, présence de *globules géants*, déformations ovalaires ou en raquette *(poïkilocytose)*, *inégalité de coloration*, et, dans les cas exceptionnellement graves, constatation d'*hématies nucléées*.

Hématoblastes. — Les *hématoblastes*, ou plaquettes, sont généralement très abondants, et de volume souvent considérable. Hayem attache une grande importance à l'existence de nombreuses formes intermédiaires entre les hématoblastes normaux et les globules nains.

Globules blancs. — Quant aux *globules blancs*, ils restent sensiblement normaux au point de vue de leur nombre et de la proportion de leurs différentes variétés.

L'apparition d'éléments anormaux (myélocytes) ne se montre que dans les formes accompagnées d'une profonde anémie.

Sang total. — L'étude du *sang total* montre que sa *masse* (totalité du sang contenue dans les vaisseaux) n'est sans doute guère modifiée ; que sa *couleur* est atténuée et sa *fluidité* plus grande ; enfin que la proportion de *fibrine* et la *composition du plasma* ne diffèrent pas sensiblement de celles du sang normal.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE

Anatomie pathologique. — L'étude anatomo-pathologique nous permettra-t-elle de compléter les données précédentes, et surtout de préciser la pathogénie de la chlorose ?

Il ne le semble pas. Elle n'ajoute en effet que peu de renseignements à ceux qui donnent les examens clinique et hématologique. D'ailleurs les autopsies, qui permettraient d'étudier les altérations organiques de la chlorose au cours de son évolution, sont rares, surtout pour la forme pure, qui se termine généralement par la guérison.

Ce que l'on constate habituellement, c'est une dystrophie, qui porte particulièrement sur *l'appareil génital* et sur l'appareil circulatoire.

Il existe d'ordinaire un état infantile de l'utérus et des ovaires. D'autre part, le *système artériel* est développé d'une façon insuffisante. *L'aorte* peut être diminuée de calibre au point d'admettre à peine le petit doigt. Les parois en sont minces et présentent parfois des lésions d'endartérite superficielle, avec dégénérescence graisseuse.

Le *cœur* est parfois diminué de volume dans des proportions analogues; nous avons vu que sa diminution peut n'être qu'apparente. Quant à la dilatation et à l'hypertrophie, parfois constatées, elles ne se montrent que sous l'influence de l'augmentation anormale de la masse du sang, nécessitant un effort plus considérable pour lutter contre l'étroitesse des vaisseaux, ou encore par l'association de troubles dyspeptiques avec état névropathique très accusé (Barié).

On a signalé aussi l'hypertrophie du *corps thyroïde*, la surcharge ou la dégénérescence graisseuse de certains viscères.

En ce qui concerne les *organes hématopoïétiques*, ils offrent, à des degrés divers, les altérations communes aux anémies de variable intensité.

Pathogénie. — Comme le laisse entrevoir l'exposé qui précède, *la pathogénie* de la chlorose est mal élucidée.

De nombreuses théories ont été émises, étayées sur des arguments plus ou moins probants, mais elles soulèvent toutes des critiques et des objections.

a) Pour les uns, une *cause infectieuse ou toxique* serait à l'origine de la chlorose : *tuberculose larvée* (Landouzy, Gilbert, Marcel Labbé) ; *infection génitale*, peut-être favorisée par certaines conditions anatomiques de l'hymen ; *auto-intoxication*, d'origine gastro-intestinale (Bouchard), thyroïdienne (Capitan), par insuffisance de la menstruation (Charrin).

b) Pour les autres, la chlorose serait une *névrose* à retentissement secondaire sur les fonctions hématopoïétiques (Sydenham, Trousseau, etc.).

c) La *dystrophie de certains appareils* est à l'origine d'une théorie anatomique, qui fait dépendre la chlorose, soit de l'atrophie artérielle, soit de l'atrophie génitale, soit de l'insuffisance de l'appareil hématopoïétique, qui ne serait pas capable de réparer les pertes menstruelles (Hayem, Gilbert).

d) Enfin son caractère étiologique essentiel de se montrer chez les jeunes filles, au moment de la puberté, est à l'origine des théories qui rattachent la chlorose à une *insuffisance ou à une défectuosité de la*

sécrétion interne de l'ovaire : cette sécrétion aurait un rôle dans le métabolisme du fer et son emmagasinement au niveau du foie. La chlorose naîtrait de défectuosités de la sécrétion troublant ce processus normal (Rist).

DIAGNOSTIC

La chlorose n'ayant pas de symptôme réellement pathognomonique, c'est l'association de ses caractères qui permet ou impose le diagnostic.

De nombreuses erreurs sont cependant possibles, et, dans certains cas, il est très difficile de se prononcer .

Toutes les *anémies symptomatiques* doivent être éliminées. Chez les jeunes filles on songera particulièrement à l'anémie par hémorragies occultes d'un ulcère gastrique, aux parasites intestinaux et particulièrement au botriocéphale et à l'ankylostome, à l'hérédo-syphilis, à la tuberculose. On n'oubliera pas l'anémie chronique et lente par *intoxication oxycarbonée :* c'est là certainement une des affections les plus méconnues, car on songe rarement à attribuer au chauffage défectueux ou à des émanations latentes (cheminées des appartements voisins, conduites de gaz en mauvais état) les troubles que présentent les malades: céphalées, vertiges, syncopes, fatigue, anémie.

Le *rétrécissement mitral* peut revêtir aussi le type chlorotique.

On songera enfin au *brightisme*, qui peut donner un faciès et des troubles fonctionnels assez semblables, troubles dont le mécanisme s'explique par la dilution sanguine et les œdèmes plus ou moins latents

TRAITEMENT

La chlorose est une des affections pour lesquelles l'influence thérapeutique est des plus manifestes, à la condition que le traitement en soit bien conduit. On ne saurait donc l'étudier avec trop de détails.

Nous allons d'abord considérer la forme la plus typique et la plus habituellement rencontrée. Puis nous verrons les indications spéciales des formes atypiques et rares.

Chlorose typique. — Il est fréquent que le début d'une chlorose soit aggravé par une thérapeutique intempestive. Tantôt on impose aux jeunes malades, sous prétexte de hâter leur développement, soit des exercices exagérés, soit des séances d'hydrothérapie trop fréquentes ou mal réglées. Tantôt, et plus fréquemment, on espère remonter leur

état général par une alimentation surabondante, par des vins et des médicaments prétendus toniques, et l'on surajoute des troubles dyspeptiques à leur état déjà défectueux. D'autres abusent de cachets antinévralgiques, qui provoquent chez elles une gastrite médicamenteuse d'étiologie souvent méconnue.

Il convient donc, tout d'abord, d'exiger la suppression de cette thérapeutique dite fortifiante, et d'instituer un traitement dont on surveillera l'application dans tous les détails.

Le *traitement hygiénique* comprendra le repos au lit, dans une chambre bien aérée. Le chauffage sera particulièrement surveillé. On ne permettra pas dans la chambre l'emploi d'appareils à combustion lente. On se rappellera que les appareils de chauffage au gaz sont particulièrement dangereux, surtout quand ils sont alimentés par du gaz à l'eau.

Toute lecture prolongée, tout travail cérébral, les visites longues ou multipliées sont nuisibles.

Le *régime* sera réglé d'après les facultés digestives de la malade. Une alimentation très simple, quoique substantielle, conviendra le plus souvent. Les aliments riches en fer, jaunes d'œuf, épinards, viandes de bœuf, lentilles, etc., sont à conseiller. Les viandes faisandées, le gibier, les conserves, les salades crues, les condiments sont à éliminer.

Le *fer* est le médicament vraiment spécifique de la chlorose. Sous son influence, le sang s'enrichit rapidement en globules rouges et en hémoglobine. Quel est le mécanisme intime de cette action ? C'est une question qui est encore mal élucidée, et les théories les plus diverses ont été émises au sujet de l'absorption et de l'élimination des ferrugineux.

Mais il convient de remarquer que tous les sels de fer n'ont pas une égale efficacité, et qu'il faut tenir compte aussi de la façon particulière dont chaque malade réagit à tel ou tel médicament. Suivant la remarque d'Hayem, quand le fer échoue dans un cas de chlorose, il est vraisemblable que l'on s'est adressé à une préparation qui ne convenait pas.

Le protoxalate de fer est le plus souvent préconisé. Mais on utilise également le lactate, le sous-carbonate, le glycérophosphate, le tartrate, le peptonate, le sesqui-bromure, etc. Ils s'emploient à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 par jour. On les prescrit sous forme de cachets, de pilules, de sirop, d'élixir ou d'injections hypodermiques, suivant les indications particulières, et aussi suivant le sel que l'on emploie.

Prise par l'estomac, la médication martiale provoque parfois des

troubles digestifs et de la constipation. En la mélangeant aux aliments, et en l'associant à la rhubarbe, on évite ou l'on atténue ces inconvénients. Voici, parmi les nombreuses formules qui ont été proposées, quelques-unes de celles que l'on utilise avec le plus de succès :

Protoxalate de fer.	0 gr. 15
Poudre de rhubarbe	0 gr. 05

pour 1 cachet.

Donner un cachet au milieu des deux principaux repas.

Protoxalate de fer.	0 gr. 15
Aloès des Barbades	0 gr. 05
Extrait de rhubarbe.	0 gr. 10

pour 1 pilule.

Prendre une pilule au milieu de chaque repas.

Lactate de fer	5 gr.
Sirop d'écorces d'oranges amères. . . .	200 cc.

Une cuillerée à soupe au début des 2 principaux repas, dans un demi-verre d'eau.

Cette médication est continuée pendant 20 jours, et reprise après 10 jours de repos. On fait ainsi 2 cures successives, et plus s'il est nécessaire.

Convient-il de donner le fer seul, ou de l'associer à d'autres médicaments ? *L'arsenic*, dont l'efficacité est si remarquable dans certaines anémies, a été essayé dans la chlorose à la place du fer ; il s'y montre, quand il est employé seul, de peu d'efficacité. Par contre, il semble que le traitement martial est bien plus actif quand il a, comme adjuvant, l'emploi de l'arsenic. On le donnera sous forme de cacodylate de soude : injections de cacodylate de soude, à 5 centigrammes par injection, par séries de 12 ; liqueur de Fowler, à la dose de V à XX gouttes par jour, etc.

Quand l'amélioration est suffisante et que le repos complet ne paraît plus indiqué, l'exercice modéré, la gymnastique respiratoire, les douches tièdes sont favorables.

De toute façon, quand il sera possible de le faire et que la malade pourra se déplacer sans inconvénient, on aura grand avantage, pour obtenir ou pour achever la guérison, à avoir recours aux *eaux minérales*, prises de préférence à la source même. Ces cures thermales et

d'altitude sont bien préférables aux cures marines, généralement mal supportées par les chlorotiques.

En France les eaux de *Forges-les-Eaux* (Seine-Inférieure) renferment du crénate de protoxyde de fer et des sels alcalins : elles sont à la fois utiles pour régénérer le sang et calmer le système nerveux. Celles de *Royat* (Puy-de-Dôme) renferment de l'arséniate de fer, et le séjour dans cette station associe à l'action bienfaisante des eaux la cure d'altitude (450 m.). *Renlaigue*, également dans le Puy-de-Dôme, est à une altitude un peu plus élevée (710 m.) et ses sources renferment du bicarbonate de fer. L'eau de *Bussang* (Vosges, 650 m.) convient également aux chlorotiques, car elle renferme de l'arséniate de fer.

Signalons encore quelques sources de *Vals* (Ardèche, 250 m.), de *Pougues* (Nièvre, 190 m.), etc., assez riches en fer; et en Belgique, *Spa* (333 m.), dont les eaux renferment du bicarbonate de fer.

Les eaux arsénicales de *la Bourboule* (1), etc., sont également à conseiller.

Une remarque s'impose pour ces eaux, comme d'ailleurs au sujet de toute cure thermale en général. L'analyse chimique n'y révèle la présence des sels auxquels paraît due leur efficacité (dans ce cas particulier les sels de fer) qu'en quantité infime, quelques centigrammes par litre, très inférieure par conséquent à celle que l'on a l'habitude de prescrire et de considérer comme nécessaire sous la forme médicamenteuse. A priori, par conséquent, il semble que leur efficacité devrait être médiocre ou nulle. Mais les leçons de l'expérience montrent qu'il n'en est pas ainsi. Qu'il s'agisse de combinaisons particulièrement heureuses et plus facilement assimilables, ou de la présence d'éléments impondérables, — tels que la radio-activité des eaux, — qui associent leur action à celle des agents chimiques révélés par l'analyse, il n'en reste pas moins que ces cures thermales, quand elles sont choisies suivant des indications précises et bien conduites, donnent des résultats qui dépassent de beaucoup ce que la simple analyse chimique faisait prévoir.

Lorsque, sous l'influence de ces différents traitements, la malade est améliorée ou paraît même complètement guérie, il convient de songer à la possibilité de rechutes ou de récidives : on doit donc lui assurer des conditions hygiéniques convenables, et éviter, dans la mesure du possible, celles qui paraissent avoir été pour elle la cause occasionnelle de la maladie.

(1) V. Burin-Desroziers, Trait. des anémies et de la chlorose par la cure thermale de La Bourboule. Thèse, Paris, 1909.

Une question importante se pose alors. Le mariage doit-il être conseillé ou déconseillé ? L'opinion générale est que, dans la plupart des cas, la réponse peut être affirmative, quel que soit le point de vue que l'on envisage, c'est-à-dire l'intérêt de la malade même ou celui des enfants auxquels elle pourra donner naissance.

Bien que quelques auteurs aient soutenu en effet que les anciennes chlorotiques sont généralement stériles ou peu propres à devenir enceintes et à avoir des enfants sains et vigoureux, cette opinion ne s'applique pas à la majorité des cas. On peut donc, à moins d'aménorrhée complète ou d'infantilisme des organes génitaux, considérer que, d'ordinaire, les anciennes chlorotiques sont aptes à être fécondées, à mener leur grossesse à terme et même à allaiter leurs enfants.

Quant à ces enfants mêmes,ils porteront sans doute à leur naissance, du fait de leur hérédité maternelle, une prédisposition à la chlorose. Mais le même problème se pose à propos de toutes les tares pathologiques que les parents peuvent présenter. Dans le cas particulier, puisque cette menace ne doit pas fatalement se réaliser, que les soins dont on entourera l'enfant et l'adolescent permettront de l'écarter dans une certaine mesure, qu'il ne s'agit pas enfin d'une affection d'une gravité exceptionnelle, il semble que l'on soit autorisé à conclure dans le sens que nous avons indiqué.

Formes graves. — Dans ces formes, lorsque le tube digestif est très intolérant, on doit avoir recours aux injections sous-cutanées de solutions ferriques. La douleur qu'elles provoquent est très variable, suivant le mode de préparation qui a été utilisé.

On peut y ajouter l'opothérapie médullaire (20 à 30 gr. de moelle osseuse fraîche par jour), les inhalations d'oxygène, l'arsenic.

Un changement de climat pourra aussi être indiqué, à une altitude assez élevée (800 à 1.200 mètres).

Autres formes. — Aux *formes légères* peut suffire un demi-repos, avec cessation de toute occupation manuelle ou intellectuelle, chaise-longue, fer et cure thermale.

La *chloro-tuberculose* exige un traitement beaucoup plus prolongé, une alimentation plus riche, l'association de médications diverses (gaïacol, arsenic, etc.).

Le chloro-brightisme est aggravé par le traitement de la vraie chlorose : il faut donc s'abstenir de fer, et instituer la thérapeutique des néphrites (lait, régime hypochloruré, cure à Saint-Nectaire, etc.).

CHAPITRE III

ANÉMIES

Par E. Agasse-Lafont.

Définition. — Le terme d'anémie est généralement employé en clinique pour désigner l'état morbide dû à l'appauvrissement du sang en son élément le plus caractéristique, le globule rouge (1).

Se montrant sous l'influence des causes les plus diverses, à des degrés et sous des formes très variables, cette diminution du nombre des globules rouges s'accompagne toujours d'une diminution plus ou moins marquée de la quantité d'hémoglobine, et le plus souvent d'altérations diverses des globules rouges, des autres éléments figurés et du plasma.

Classifications. — Les conditions étiologiques très différentes suivant les cas, l'intensité variable de la déglobulisation, la multiplicité des caractères hématologiques et cliniques qui se combinent suivant des modes divers, la possibilité d'association à d'autres syndromes

(1) Nous disons « généralement » et non « toujours », car le terme d'anémie est pris parfois dans un sens plus étendu, et appliqué : soit à la diminution totale de la masse sanguine, alors que les éléments pourraient cependant conserver, dans cette masse diminuée, leur proportion normale (encore appelée *anémie totale ou vraie, oligémie ou hypémie*) ; soit à la diminution de tel ou tel de ses éléments (*anémie partielle*). Dans l'anémie partielle, l'insuffisance porte : tantôt sur les éléments figurés et particulièrement sur les globules rouges (*anémie globulaire, anémie hématique*) ; tantôt sur le plasma (*anémie liquoreuse, anémie aqueuse, anémie séreuse*).

Dans ce dernier cas le plasma étant diminué seul, ou en proportion plus forte que les globules, il peut arriver que le nombre de ces derniers, par millimètre cube de sang, soit trouvé *supérieur au nombre normal* (voir polyglobulies par concentration, pages 130). Nous sommes loin, on le voit, du sens que l'ondonne habituellement au terme anémie en clinique. Cette remarque était nécessaire pour éviter toute confusion sur ce sujet.

hématologiques, ce sont là autant de causes qui donnent naissance à de nombreuses variétés d'états anémiques.

Il en résulte qu'un grand nombre de classifications ont été proposées Sans les passer toutes en revue, malgré l'intérêt qu'elles peuvent présenter, nous rappellerons seulement celle d'Hayem qui divise les anémies en quatre degrés :

1° *Anémie légère* ou *du premier degré :* avec un nombre de globules compris entre 5 et 3 millions, une quantité d'hémoglobine représentant 80 à 60 p. 100 du taux normal;

2° *Anémie moyenne* ou *du deuxième degré,* dans laquelle le nombre des globules reste dans les limites précédentes, mais avec une quantité d'hémoglobine plus basse (de 60 à 40 p. 100) ;

3° *Anémie intense* ou *du troisième degré :* le nombre des globules va de 3 millions à 800.000, l'hémoglobine de 40 à 16 p. 100 ;

4° *Anémie extrême, du quatrième degré,* avec un nombre de globules allant de 800.000 à 400.000, la quantité d'hémoglobine ne s'abaissant guère au-dessous de 16 p. 100.

Malgré la valeur de cette classification, il nous paraît préférable au point de vue clinique, et surtout thérapeutique, de considérer les trois groupes que voici.

A. Tantôt l'anémie, modérée ou passagère, n'est qu'un syndrome qui se surajoute au tableau clinique d'une affection simultanée ou préexistante, et qui domine la scène. L'apparition du syndrome anémique modifie ou complique la symptomatologie de l'affection causale ; mais elle ne la domine pas, ni ne l'efface.

Nous décrirons cette forme d'anémie sous le nom de : *syndrome anémique au cours des différentes affections aiguës ou chroniques.*

B. Tantôt, au contraire, le syndrome anémique existe seul, ou passe bientôt au premier plan. L'anémie est d'emblée ou devient peu à peu particulièrement grave. Quoi qu'il en soit, elle mérite alors d'être envisagée comme une véritable entité morbide, qui, partie d'une étiologie variable, revêt bientôt une symptomatologie caractéristique, présente ses caractères hématologiques spéciaux, et a son traitement approprié.

Ce deuxième groupe constitue celui des *anémies graves,* qui devra plus longtemps nous arrêter.

Nous le subdiviserons d'ailleurs à son tour, en considérant :

a) Les *anémies graves aiguës par hémorragies soudaines et abondantes,* qui nécessitent, nous le verrons, une thérapeutique immédiate et spéciale ;

b) Les *anémies graves, à marche subaiguë ou chronique,* d'étiologie

variable, mais de symptomatologie assez semblable pour pouvoir être réunies en un ensemble désigné sous le nom d'*anémies pernicieuses*.

Nous allons les envisager successivement.

I. — SYNDROME ANÉMIQUE AU COURS DES AFFECTIONS AIGUËS OU CHRONIQUES

Étiologie et pathogénie. — Il n'est guère d'affection, tant aiguë que chronique, au cours de laquelle l'anémie n'ait été constatée.

Parmi les affections aiguës, citons en particulier celles dont la durée est généralement longue, telles que la *typhoïde*, le *rhumatisme articulaire aigu*, et les *suppurations ;* la *diphtérie ;* les *infections à streptocoques*, microbes dont certaines variétés ont des propriétés hémolysantes qui ont été mises en pleine lumière. Parmi les infections chroniques, la *tuberculose*, la *syphilis*, le *paludisme*, les *intoxications* et particulièrement le *saturnisme*, l'*oxycarbonisme*, la *morphinomanie*, le *cancer*, le *rhumatisme chronique*, les *auto-intoxications*, les *affections dyscrasiques*, les *gastrites chroniques* avec dénutrition. En résumé tous les états pathologiques dans lesquels il y a : tantôt destruction exagérée des globules soit par les parasites ou les microbes, soit par leurs toxines, soit par les poisons hémolysants nés de l'organisme même ou venus du dehors ; tantôt rénovation insuffisante par le fait de la pauvreté de l'alimentation ou de l'assimilation défectueuse.

Signes cliniques. — Les états anémiques qui font l'objet de ce chapitre présentent une symptomatologie extrêmement complexe et variable, due non seulement à l'intensité et à la durée de l'anémie, mais aussi et surtout aux manifestations des affections qui la provoquent.

Aussi devons-nous nous contenter de décrire ici exclusivement ce qui est essentiel, c'est-à-dire ce qui appartient en propre à l'anémie.

Décoloration de la peau et des muqueuses. — L'aspect particulier de la peau et des muqueuses constitue l'élément le plus caractéristique de l'anémie.

Les téguments sont pâles, grisâtres ou jaunâtres, souvent tachetés, car l'anémie favorise la pigmentation cutanée. La décoloration est particulièrement marquée aux oreilles, au cou, aux tempes. Au niveau des joues, elle peut être masquée par une rougeur passagère, due à des vaso-dilatations d'origine émotive, très communes chez les sujets jeunes : l'émotion d'un premier examen médical en particulier peut la produire, de telle sorte que l'anémie pourrait passer inaperçue.

Mais les muqueuses, conjonctives, gencives, face interne des lèvres et des joues ont également une pâleur caractéristique et qui permet le diagnostic.

Signes fonctionnels. — L'appauvrissement du sang retentit d'une façon plus ou moins profonde sur les différents appareils, et entrave leur bon fonctionnement.

Le *système cardio-vasculaire* présente de la tachycardie, de l'instabilité du pouls, de l'hypotension, des souffles extra-vasculaires, l'exagération du souffle vasculaire du cou. Le malade se plaint de palpitations, d'essoufflement facile, de refroidissement des extrémités.

Sans signes stéthoscopiques, il a de la dyspnée d'effort.

Les *troubles dyspeptiques* sont fréquents, et d'ailleurs variables de nature et d'intensité.

Le *système nerveux* est plus ou moins profondément touché : on constate de la lassitude, la tendance aux syncopes ; de la céphalée et des névralgies diverses ; des bourdonnements d'oreille, des éblouissements, des vertiges. Les malades sont irritables, inquiets, émotifs, parfois névropathes ou neurasthéniques.

Les *troubles génitaux* sont constants chez la femme, aménorrhée, dysménorrhée, leucorrhée.

Les *urines* sont pâles, de densité diminuée.

Le malade peut n'être ni amaigri, ni cachectique. Il présente parfois même un certain degré d'embonpoint, un aspect floride, qui peut n'être dû qu'à un léger œdème insoupçonné.

État du sang. — Le sang est d'aspect plus pâle qu'à l'état normal, de densité diminuée, de coagulation retardée.

Le nombre des *globules rouges* est diminué en proportion variable. Leurs caractères sont plus ou moins modifiés : inégalités de volume, de forme, d'affinités colorantes, qui sont d'ordinaire (mais pas toujours) d'autant plus marquées que l'anémie est plus intense. L'apparition de globules rouges nucléés est rare, et ne se montre en général, surtout chez l'adulte ou le vieillard, que lorsque l'anémie atteint 2 millions de globules, ou est inférieure à ce chiffre.

La quantité d'*hémoglobine* est diminuée, mais dans des proportions qui ne sont pas toujours parallèles à l'abaissement du nombre d'hématies : il peut arriver que la perte en hémoglobine soit supérieure à celle en globules rouges, et inversement. La *valeur globulaire*, qui exprime, on le sait, la quantité d'hémoglobine que renferme un globule rouge du sujet, comparée au taux normal, est par conséquent tantôt égale, tantôt supérieure, tantôt inférieure à l'unité.

Le nombre des *globules blancs* et la formule leucocytaire sont essentiellement variables suivant l'affection causale. Il en est de même pour la présence ou l'absence de myélocytes : cependant, comme pour les hématies nucléées, une anémie intense provoque en général leur apparition dans le sang, quelle que soit la cause de cette anémie.

La diminution des hématoblastes, ou, au contraire, leur accumulation dans le sang au cours des anémies chroniques, sont, en général, d'un mauvais pronostic.

Évolution. — L'évolution de l'anémie est essentiellement variable suivant la cause qui l'a produite, et le terrain sur lequel elle évolue.

Certains sujets luttent mal contre des anémies de cause relativement insignifiante, leur hématopoïèse étant défectueuse par le fait de maladies antérieures ou de leur hérédité.

Diagnostic. — Quand l'examen clinique ne suffit pas, l'étude hématologique impose le diagnostic et le précise.

Mais ce qui convient surtout, c'est de déceler la cause de l'anémie. L'examen du sang peut être à ce point de vue d'un grand secours (éosinophilie décelant le parasitisme intestinal, séro-réaction révélant la syphilis, recherche des hématies granuleuses mettant en évidence le saturnisme latent, etc.).

Traitement. — Une thérapeutique judicieusement dirigée contre l'affection causale s'impose tout d'abord.

On doit y ajouter des prescriptions minutieuses d'hygiène générale et d'hygiène alimentaire : repos ou exercice modéré sans fatigue ; aération suffisante, en évitant le séjour dans un air confiné ou vicié ; suppression, dans la mesure du possible, des fatigues intellectuelles, des préoccupations morales ; régime bien réglé, ne péchant ni par défaut, ni par excès ; surveillance attentive pour éviter tout abus de médicaments ingérés en vue de servir de stimulants, de toniques ou de calmants du système nerveux.

Est-ce à dire que toute médication proprement dite doit être laissée de côté ? Sans doute on se trouvera souvent mieux de ne donner aucun médicament que d'en donner trop. Cependant, l'emploi judicieux de l'arsenic, du manganèse, du fer, que nous étudions longuement à propos de la chlorose (voir p. 147), des injections toniques, des cures salines, d'altitudes ou thermales, sont également à conseiller.

II. — ANÉMIES AIGUES GRAVES PAR HÉMORRAGIE

L'anémie qui se montre comme conséquence directe d'une hémorragie subite et abondante est, de toutes les formes d'anémie, la plus caractéristique et peut-être la plus importante à étudier.

Son étiologie est facile à établir. Ses symptômes sont en général des plus nets, puisqu'elle peut survenir au cours d'une santé parfaite, ou comme complication soudaine d'une affection bénigne ou latente. Le mécanisme de ses accidents est aisé à déterminer, puisque rien n'est plus simple que de l'étudier expérimentalement et à tous les degrés. Enfin, et pour la même raison, elle est justiciable d'une thérapeutique énergique, et dont on peut avec certitude apprécier l'efficacité.

Étiologie. — Les anémies hémorragiques peuvent être favorisées par l'état antérieur du sang ou de l'appareil circulatoire. Citons en particulier l'*hémophilie*, caractérisée par la faiblesse de coagulation du sang, de telle sorte que l'hémorragie normalement la plus insignifiante peut mettre, chez les sujets qui en sont atteints, plusieurs heures ou plusieurs jours à s'arrêter. Il en est de même, par un mécanisme différent, de l'*artério-sclérose* et de l'*hypertension*, qui d'une part prédisposent aux hémorragies par le fait de l'altération des parois vasculaires et de l'excès de pression qu'elles supportent, et qui pour les mêmes raisons prolongent leur durée au delà des limites habituelles.

Associées ou non aux causes précédentes, une infinité de causes diverses interviennent directement dans la production de l'hémorragie.

Sans songer à en donner une énumération complète, rappelons simplement celles qui sont le plus habituellement à l'origine des anémies aiguës graves qui font l'objet de ce chapitre.

Ce sont tout d'abord les *hémorragies chirurgicales ou traumatiques*. Tantôt l'agent vulnérant (arme à feu, arme blanche, etc.) provoque une rupture des téguments et des parois et va léser directement un vaisseau, artère, veine ou le cœur lui-même : dans ces cas, suivant les circonstances, l'hémorragie se fait totalement à l'extérieur, ou exclusivement à l'intérieur, sous les téguments, dans un organe ou dans une cavité. Au même groupe appartiennent les hémorragies accidentelles, au cours ou à la suite d'une intervention opératoire. Tantôt le traumatisme produit son action à distance sur un vaisseau (coup violent, compression, chute d'un lieu élevé), et dans ce cas, si le vaisseau lésé ne se trouve pas au niveau d'une cavité pouvant s'évacuer à l'extérieur par les voies naturelles (bronches, tube digestif, vessie, etc.), l'hémorragie

est exclusivement interne et le diagnostic peut en être fort difficile (hémorragie pleurale, hémorragie péricardique, épanchement hémorragique du péritoine par rupture de la rate, etc.).

La même remarque d'ailleurs s'applique aux hémorragies spontanées ou médicales, dont nous allons maintenant parler.

Tous les appareils, tous les organes sont susceptibles de leur donner naissance

L'appareil respiratoire : *épistaxis* des hémophiles, des hypertendus, des sujets porteurs de polypes, etc. ; *hémoptysies* tuberculeuses ou parasitaires (kyste hydatique, douve pulmonaire, etc.).

L'appareil circulatoire : anévrysmes, varices et ulcères variqueux, hémorroïdes.

L'appareil digestif : *hémorragies par ablation dentaire ; ulcère ou cancer* de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin ; ulcérations typhiques ou tuberculeuses de l'intestin.

L'appareil urinaire : tuberculose, cancer ou calcul du rein ou de la vessie.

L'appareil génital de la femme : fausses couches, hémorragies de la délivrance, rupture d'une grossesse extra-utérine, fibrome, cancer, polype de l'utérus.

Quant au système nerveux, les hémorragies cérébrales ou méningées, quoique parfois abondantes, sont limitées par les dimensions réduites de la cavité cranienne, et ne donnent pas lieu aux accidents qui nous intéressent ici.

Symptômes. — Au point de vue symptomatologique, envisageons successivement: l'hémorragie elle-même ; les symptômes surajoutés.

Hémorragie. — L'hémorragie peut être à début brusque et à marche foudroyante, le sujet étant en quelques minutes vidé de la presque totalité de son sang. Elle peut avoir au contraire un début insidieux et s'aggraver progressivement. L'écoulement peut se faire en jet ou en nappe, être à marche intermittente ou continue.

Mais ce qu'il importe surtout de noter, c'est de quelle façon l'hémorragie se manifeste à l'extérieur.

Tantôt, le sang s'écoulant librement et immédiatement à l'extérieur, il est aisé d'en apprécier la quantité, et de voir s'il convient d'attribuer à l'hémorragie les accidents présentés par le malade.

Tantôt l'hémorragie ayant un siège invisible (plaie du thorax, plaie de l'abdomen, lésion de l'estomac ou de l'intestin, etc.), si l'hémorragie est abondante et l'évacuation facile, il arrive aussi que le sang trouve

une issue immédiate à l'extérieur et s'écoule rouge et non coagulé. Mais dans ce cas, il ne faut pas juger de l'importance de l'hémorragie en se basant exclusivement sur ce que l'on voit, et se rappeler au contraire que la quantité de sang retenue peut être très considérable, d'où la nécessité d'une thérapeutique aussi prompte et aussi énergique que dans la forme précédente.

Enfin, la rétention peut être complète, ou définitivement, s'il s'agit d'une cavité close, ou momentanément quand la cavité s'évacue plus difficilement à l'extérieur : ce qui arrive en particulier pour l'estomac, le sang pouvant n'être rejeté qu'après plusieurs heures ou plusieurs jours, transformé et méconnaissable, sous forme de selles noires (melœna). Nous verrons plus loin comment le melœna vrai est reconnu.

Symptômes surajoutés. — L'hémorragie aiguë abondante provoque dans l'ensemble de l'organisme un certain nombre de symptômes, qui reproduisent, poussés à leur extrême limite, ceux que nous avons étudiés en détails au sujet des hémorragies lentes et modérées.

Les téguments présentent une pâleur extrême et subite. Les muqueuses sont décolorées, exsangues. Le malade est étendu, sans force, sans voix, en état de syncope, ou perdant connaissance au moindre effort. Le pouls est petit, rapide, à peine sensible. Les battements du cœur sont faibles et précipités. Quant à la tension artérielle, il est démontré expérimentalement qu'elle peut se maintenir à l'état normal par un ensemble de réactions de défense (action des centres vasomoteurs, accélération du cœur, et peut-être décharge d'adrénaline dans la circulation).

Les *troubles visuels* ne sont pas rares, et peuvent aller jusqu'à la *cécité complète*, survenant le plus souvent de 3 à 7 jours après l'hémorragie. Ce symptôme, de pathogénie complexe sans doute, mérite d'être bien connu (1).

Mais lorsque l'hémorragie est trop considérable ou trop brusque, ou si l'organisme réagit mal, la tension baisse, le pouls s'accélère encore et devient irrégulier, les pupilles se dilatent, il y a de la dyspnée, des sueurs profuses, et les symptômes s'exagèrent jusqu'à la mort.

État du sang. — Quelles sont les modifications sanguines que l'on constate chez les sujets atteints d'anémie aiguë hémorragique ?

Elles portent sur les caractères physiques et chimiques, et, d'autre part, sur les éléments figurés.

(1) V. l'important Rapport de A. Terson sur les troubles visuels après les pertes de sang (*Soc. d'Ophtalmologie de Paris*, 20 nov. 1921).

Le sang est plus pâle, rosé et non pas rouge. Il est plus fluide, moins visqueux.

Sa *densité* est diminuée, et d'une façon assez exactement proportionnelle à la quantité de sang perdu : elle tombe de 1.056 à 1.048, ce dernier chiffre indiquant un pronostic sombre, mais qui n'est pas absolument fatal.

Il y a augmentation de la quantité normale de *sucre* dans le sang (Claude Bernard, Lépine), et de celle de *cholestérine* (P. Mauriac).

D'autre part, sa *coagulabilité* se trouve augmentée, pour une durée moyenne de 24 heures, mais qui peut se prolonger lorsque l'hémorragie est répétée.

Quant à la *masse totale* du sang, elle se trouve diminuée, mais dans une proportion moindre que celle des globules rouges, par apport rapide des liquides enfermés dans les tissus, et qui viennent suppléer à l'insuffisance du sang, lorsque l'équilibre est rompu.

Le nombre des éléments figurés est abaissé. Mais il convient à ce sujet de faire une remarque très importante. Dans les anémies chroniques, qu'elles soient dues à des causes autres que des hémorragies, ou même à des hémorragies, mais modérées et répétées, la masse totale du sang peut conserver sa quantité normale, et, l'insuffisance étant exclusivement globulaire, le nombre des globules peut atteindre des limites extrêmement basses (jusqu'à 400.000 par millimètre cube, donc le 1/12 du chiffre normal).

Au contraire, dans les anémies qui nous occupent ici, il y a spoliation brusque de sang, c'est-à-dire à la fois d'éléments figurés et de plasma. Sans doute, nous venons de le voir, les liquides de l'organisme viennent en partie remédier à la disparition du liquide, mais sans le ramener d'ordinaire au taux normal. Il peut donc arriver que, par millimètre cube de sang, le nombre des globules reste relativement assez considérable, malgré une hémorragie très abondante, et sans qu'il soit possible de poser de règles fixes, car les circonstances cliniques varient à l'infini. Cette remarque est importante pour montrer que la numération des globules rouges, dans ce cas, ne saurait être qu'un élément, et non le seul, pour fixer le pronostic et choisir la thérapeutique plus ou moins énergique à employer.

Les globules blancs diminuent, mais leur chute n'est pas parallèle à celle des hématies. Comme l'ont montré Camus et Pagniez, on les trouve proportionnellement en quantité moindre : il semble que, sous l'influence de l'hypotension, quand elle se produit, les leucocytes adhèrent aux parois vasculaires, et sont ainsi retenus. Ils sont en-

suite remis ultérieurement en circulation, d'où l'apparition d'une leucocytose post-hémorragique.

L'insuffisance des éléments normaux entraîne le passage dans le sang d'éléments qui normalement ne se trouvent que dans la moelle osseuse : cette réaction myéloïde se traduit par l'apparition de globules rouges nucléés, de globules géants, d'éléments déformés et polychromatophiles, enfin de myélocytes.

La quantité d'hémoglobine est, bien entendu, fortement diminuée mais cette diminution peut ne pas être exactement proportionnelle à celle des globules rouges, étant donné les caractères anormaux de ces éléments.

Quant au nombre des hématoblastes ou plaquettes, il se trouve très augmenté (crise hématoblastique d'Hayem).

Pronostic. — Le pronostic est basé sur l'abondance et la rapidité de l'hémorragie, en même temps que sur la possibilité d'une thérapeutique immédiate et énergique.

A ce sujet, il est intéressant de noter le résultat de l'étude expérimentale des anémies hémorragiques, et de connaître la réponse à cette question : quelle est la perte de sang qui entraîne fatalement la mort chez un sujet présentant une hémorragie abondante ou des hémorragies successives et rapprochées ?

D'expériences de Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, il résulte que la mort survient généralement quand le nombre des globules est tombé à 20 p. 100 du nombre normal, et celui de la masse sanguine à 26 p. 100.

L'écart entre ces deux chiffres mesure la quantité de liquide qui, des tissus, a passé dans le système vasculaire pour rétablir la masse sanguine en diluant le sang. Ainsi s'explique l'abaissement de densité qui s'observe constamment au cours des hémorragies, les liquides interstitiels ayant une densité moindre que celle du sang.

Diagnostic. — En classant les faits par ordre de difficulté croissante, en ce qui concerne le diagnostic, trois circonstances peuvent être envisagées.

a) S'il y a *hémorragie manifeste*, la seule question est d'en déterminer le siège, d'en apprécier l'importance et la gravité. La nature et l'intensité des signes cliniques que nous avons énumérés, associées aux caractères hématologiques, permettent de se prononcer. Bien entendu on devra se rappeler, comme nous avons eu soin d'y insister, que le sang rejeté à l'extérieur peut n'être qu'une petite partie du sang extravasé

b) Si le *sang est rejeté après transformation plus ou moins complète*

(vomissement noir, melœna) le diagnostic clinique peut, dans certains cas, être indécis. Les examens microscopiques, spectroscopiques ou chimiques (réaction de la phénolphtaléine ou de Meyer ; réaction de la teinture de gaïac ou de Weber, etc.) seront utilisés. Il est important, d'autre part, d'éviter le diagnostic de faux melœna par ingestion de charbon, ou encore de sous-nitrate ou de carbonate de bismuth donnant naissance à du sulfure de bismuth. Les méthodes que nous venons de donner permettent de se prononcer avec certitude : l'examen microscopique en particulier est caractéristique.

c) Si le sang est retenu en cavité close, le diagnostic avec différents états morbides à marche suraiguë, et de pronostic également grave, peut être parfois très délicat (shock traumatique, intoxication, péritonite par perforation, infection, etc.). L'étude attentive des commémoratifs et des symptômes, l'aspect des téguments et des muqueuses, l'état du sang permettront de se prononcer.

Traitement. — La thérapeutique des anémies aiguës hémorragiques graves comprend trois ordres de moyens : la gravité du pronostic exige qu'on se prépare à les employer simultanément.

1° Pour *arrêter l'hémorragie*, l'intervention sera chirurgicale, obstétricale ou médicale suivant le cas.

A ce dernier point de vue, sans passer en revue tous les hémostatiques, rappelons que parmi ceux qui paraissent jouir de l'efficacité la plus grande, se placent :

Le *sérum de cheval* en applications locales (hémorragies externes), en ingestion (hémorragie interne et, en particulier, hémorragie gastrique) ou en injection sous-cutanée.

Le sérum-sérique-antihémorragique, de H. Dufour et Le Hello, est du sérum de lapin, mis en état d'anaphylaxie par des injections successives. Ce sérum, injecté à l'homme, détermine une hypercoagulabilité presque immédiate, et a permis d'arrêter de très graves hémorragies.

Signalons aussi un médicament dont l'usage n'est pas très répandu, le *penghawar*, qui se présente sous forme de filaments jaunes et fins semblables à de la soie : employé comme tampons ou en couche mince maintenue par un pansement serré, il arrête souvent des hémorragies rebelles à tout autre traitement (hémorragie cutanée, épistaxis, hémorragies dentaires). Il est préférable, mais non indispensable, qu'il soit stérilisé avant son emploi. Introduit dans une cavité, on peut l'envelopper d'une mince couche de gaze, pour éviter que ses filaments ne restent adhérents aux parois, et ne deviennent l'origine de petites tumeurs parfois signalées (tumeurs à penghawar).

2° *Pour remédier aux symptômes généraux*, en particulier aux symptômes nerveux et cardiaques, la position horizontale, le réchauffement, les toniques en ingestion ou par voie sous-cutanée (alcool, éther, spartéine, caféine, etc.) seront utilisés.

3° Enfin, *pour remédier directement à la spoliation sanguine*, se pose l'importante question des injections salines intra-veineuses et de la transfusion. Étant donnée son importance, l'étude de cette thérapeutique doit longuement nous arrêter.

Injections salines intra-veineuses et transfusion sanguine.

Y a-t-il une thérapeutique vraiment spécifique des anémies hémorragiques graves ? En d'autres termes, existe-t-il un moyen d'en éviter les accidents et les dangers, en réparant directement la perte sanguine, en totalité ou tout au moins dans une proportion suffisante pour pallier à la gravité immédiate de l'hémorragie ?

C'est à ce but que tend la transfusion sanguine, que nous allons étudier en détails. Mais cette opération d'urgence, malgré la simplification actuelle de sa technique, offrant quelques difficultés, ne serait-ce que pour trouver et choisir le donneur de sang, on s'est naturellement demandé si les injections intra-veineuses de tel ou tel sérum artificiel ne pourraient pas lui être substituées.

La question est d'importance, puisque ces sérums, si leur efficacité était reconnue, pourraient être préparés à l'avance, utilisés par conséquent avec le maximum de rapidité, et que d'autre part la technique de leur emploi est d'une extrême simplicité.

Effet des injections salines intra-veineuses dans les grandes hémorragies. — Malheureusement il semble que l'espoir que l'on avait mis dans leur emploi est mal fondé ou tout au moins exagéré. Cette notion en effet paraît découler d'expériences récentes et très précises faites par Charles Richet, Brodin et Saint-Girons.

Mais avant de les résumer, nous devons faire remarquer qu'il s'agit ici de l'emploi de ces sérums en injections intra-veineuses et pour lutter contre des hémorragies graves. Les déductions de ces expériences ne sauraient donc être généralisées, et ne permettent de juger en rien du rôle que peuvent jouer ces sérums employés par la voie sous-cutanée, ou au cours d'autres affections (intoxications, choléra, etc.).

Ces expériences se divisent en trois groupes.

Dans le premier, les animaux ont été soumis à des saignées d'im-

portance variable, et sans qu'aucune thérapeutique intervînt pour remédier aux pertes sanguines. Elles ont montré, nous l'avons vu, que l'animal succombait fatalement lorsque la spoliation sanguine était des 3/4 ou des 4/5, ou, en d'autres termes, lorsqu'il ne lui restait que 20 à 25 p. 100 de ses globules et de sa masse totale de sang.

Se basant sur ces premiers résultats, les auteurs ont, dans une deuxième série d'expériences, recherché s'il serait possible de franchir cette limite, et cependant d'obtenir la survie, en réparant les pertes par des injections de sérum artificiel. Dans ce but, ils faisaient, de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure, des prises successives de 1/10 environ de la masse totale de sang, mais immédiatement suivies d'injections intra-veineuses d'une quantité double du sérum étudié.

Différents sérums ont été successivement utilisés (sérum salé pur, sérum sucré pur, sérum salé et sucré, sérums gommés, sérum sucré avec chlorure de calcium, sérum de Locke-Ringer).

Or ils ont constaté que l'efficacité de ces sérums paraissait incontestable, le sérum salé et sucré étant le plus actif. En effet, tandis que les hémorragies sans adjuvant thérapeutique ne peuvent pas être poussées au delà d'une réduction de sang atteignant 20 p. 100 de sa masse totale, au contraire les hémorragies avec substitution de sérum artificiel peuvent, sans tuer l'animal, réduire le nombre de ses globules à 5 et même à 3 p. 100 du nombre normal.

Mais dans ces expériences les auteurs ne s'étaient attachés qu'à rechercher la *survie temporaire*, c'est-à-dire la persistance des mouvements du cœur et des poumons pendant un laps de temps d'une demi-heure environ.

Ces faits ne pouvaient donc avoir une sanction pratique qu'en faisant une troisième série d'expériences, et en recherchant si, des résultats heureux donnés par les injections de sérum au point de vue de la *survie temporaire*, on était en droit de conclure à leur efficacité en ce qui concerne la *survie définitive*. Or d'après ces auteurs (car leurs conclusions n'ont pas été acceptées sans réserves) il n'en est rien. Les injections intra-veineuses de sérum artificiel, non seulement n'augmentent pas les chances de survie définitive chez les sujets atteints d'anémie aiguë hémorragique, mais elles ne permettent pas non plus de gagner du temps et d'attendre la transfusion. Voici en effet leurs conclusions.

« Alors que le maintien de la vie du cœur et des centres nerveux est encore possible après une perte de 95 p. 100 de sang, nous n'avons jamais pu obtenir le rétablissement complet de l'animal et sa survie après des hémorragies dépassant 70 à 75 p. 100. Après une améliora-

tion passagère, souvent éclatante, produite par l'injection intraveineuse, l'animal meurt au bout d'un temps variant de quelques heures à 24 heures, avec un affaiblissement progressif, traduisant une déficience du système nerveux, et avec une diarrhée profuse et du ténesme rectal (selles sanglantes et glaireuses dues à la congestion intestinale provoquée par le sérum).

« D'autre part la transfusion étant plus difficile, et le malade pouvant mourir d'hémorragie avant que cette intervention puisse être pratiquée, *nous avons cherché à remédier à cette difficulté par l'association du sérum artificiel et de la transfusion : une injection précoce de sérum, en rétablissant la masse du sang et en empêchant ainsi la mort immédiate, donnerait au malade le temps d'attendre la transfusion. Les résultats de nos expériences à cet effet* sont peu encourageants : la plupart des animaux qui, grâce à des injections de sérum, avaient pu perdre une très grande quantité de sang (85 à 90 p. 100), sont morts malgré la transfusion au bout d'un laps de temps variant de 36 heures à 3 jours. *Il semble que le sérum ait eu une action franchement nocive, peut-être par suite de l'entérite intense qu'il provoque toujours chez les animaux très hémorragiés.*

« Nous avons d'autant plus le droit de dire que ces injections sont défavorables, que, les ayant vues très favorables pour la survie temporaire, nous avions été amenés à les considérer comme excellentes pour la survie définitive. Mais cette conclusion était prématurée.

« Du fait qu'un chien peut survivre quelques heures, alors qu'il ne lui reste plus que 5 p. 100 de ses globules, il ne s'ensuit nullement qu'il pourra survivre définitivement. Et même il nous paraît maintenant bien avéré que l'injection saline intraveineuse l'a mis dans de mauvaises conditions pour supporter la transfusion. »

Depage et Govaërts sont arrivés à des conclusions semblables, et estiment que *plus la perte de sang est importante, moins l'injection saline est efficace.*

Transfusion sanguine. — Ces recherches, on le voit, sont défavorables à l'emploi des injections intraveineuses comme traitement définitif, et même comme simple traitement d'attente contre les anémies aiguës hémorragiques. Au contraire, d'autres expériences des mêmes auteurs apportent un argument de plus en faveur de la transfusion sanguine, dont l'efficacité a été cliniquement si souvent démontrée.

« Nous nous sommes demandés, disent-ils, si l'altération des centres nerveux après des hémorragies successives et très abondantes n'était

pas assez profonde, pour ne pouvoir plus être efficacement combattue par un procédé thérapeutique quelconque. Il n'en est rien. En effet, après avoir chez un chien pratiqué des hémorragies successives extrêmement abondantes, nous lui avons fait, au moment où il agonisait, une *transfusion directe d'artère à veine.* Après une période d'abattement de quelques minutes, l'animal s'est rapidement et complètement rétabli. Une *série de transfusions de sang total citraté nous a donné des résultats analogues. Le rétablissement complet est donc possible après des hémorragies successives et très abondantes,* mais seule, la transfusion peut opérer cette résurrection.

Historique. — La pratique de la transfusion du sang n'est pas une idée moderne. Employée peut-être déjà dès l'antiquité, en voici du moins une observation curieuse qui date du xve siècle.

« Les forces du pape Innocent VIII tombaient rapidement. Il était, depuis quelque temps, plongé dans une somnolence telle que par instant il semblait mort. Tous les moyens de réveiller sa vie épuisée avaient été mis en usage, lorsqu'un médecin juif proposa d'obtenir le résultat cherché par la transfusion au moyen du sang d'une personne jeune, moyen qui n'avait été jusqu'alors expérimenté que sur des animaux. Alors on fit un échange du sang du vieux et débile pontife contre celui d'un jeune homme. On recommença trois fois, et l'expérience coûta la vie de trois jeunes hommes : probablement il était entré de l'air dans les veines de ceux-ci. D'ailleurs aucun effet ne fut obtenu ; le pape ne fut pas sauvé : il mourut le 25 avril 1492. »

Elle fut par la suite étudiée expérimentalement et cliniquement. On pratiqua la transfusion d'animal à animal, et d'animal à l'homme. On employa : tantôt la transfusion directe d'artère à veine ou de veine à veine; et tantôt la transfusion indirecte, le sang d'un homme recueilli dans un récipient était propulsé dans la veine d'un autre homme, au moyen d'une seringue plus ou moins compliquée.

Alternativement vantée et décriée, la transfusion, après une fortune variable, fut remise en honneur par Crile, dont la technique rigoureuse permit de faire la transfusion directe, d'artère à veine, sans que le sang ait perdu le contact de l'endothélium vasculaire, ce qui éliminait le danger de coagulation et d'embolie.

Mais on peut dire que son emploi ne s'est généralisé que depuis la mise au point, au cours de la guerre, de techniques plus simples encore, dont nous allons préciser les détails.

Technique. — Les différentes techniques actuellement employées ont pour caractère commun de recueillir le sang, non pas dans une artère, mais dans une veine du « donneur ». Nous n'avons pas besoin d'insister

sur ce fait que l'opération devient ainsi infiniment plus simple et moins dangereuse. Tantôt on recueille le sang dans des récipients paraffinés pour en éviter la coagulation. Tantôt on évite cette coagulation en procédant assez rapidement pour que le sang n'ait pas le temps de se coaguler entre le moment où il est recueilli et celui où il est injecté (Govaërts).

Tantôt enfin on emploie la technique proposée par M. Luis Agote, de Buenos-Ayres,et étudiée en France surtout par Hédon et Jeanbrau. Elle consiste à recueillir le sang, pris par ponction veineuse, dans un récipient renfermant une solution de citrate de soude à 10 p. 100, destinée à le rendre incoagulable. Pour une transfusion de 250 cc. on met 10 cc. de cette solution, et 20 cc. pour une transfusion de 500 cc. de sang. La solution doit être faite avec du citrate de soude chimiquement pur, et stérilisée à l'autoclave. Elle doit être conservée en ampoules scellées : sinon, il faut la renouveler assez souvent, car elle s'altère peu à peu à l'air. Dans le même but, on a essayé d'utiliser, à la place du citrate de soude, les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes (Flandin, Tzanck et Roberti).

Ajoutons que l'on a proposé aussi d'injecter du sang recueilli à l'avance et conservé dans une solution anticoagulante, sang que l'on peut par conséquent avoir sous la main, et, en cas d'extrême urgence, injecter sans retard.

Choix du sang à injecter. — Mais quel sang doit-on injecter, c'est-à-dire quelles conditions doit-on exiger de la part du *donneur?*

Dès les premiers essais de transfusion, il avait été remarqué que cette opération pratiquée entre animaux d'espèces différentes est souvent dangereuse. L'étude de l'hémolyse en a donné explication. On sait que le sérum d'un sujet peut être destructeur ou hémolysant pour les globules rouges d'un autre sujet : ce fait se produit parfois pour des sujets de même espèce, plus souvent pour des sujets d'espèces différentes.

On le constate aisément en mettant en contact le sérum de l'un des sujets avec les globules rouges de l'autre sujet (la séparation s'obtient aisément par centrifugation). Tantôt les globules restent indemnes. Tantôt ils sont agglutinés, agglutination que l'on peut considérer comme le stade initial de l'hémolyse. Tantôt ils sont nettement hémolysés.

Quoi qu'il en soit, si cette hémolyse se produit dans l'organisme, à la suite d'une transfusion, elle entraîne de l'hémoglobinurie, des phénomènes nerveux toxiques, et parfois la mort.

On diminuera donc le danger d'hémolyse en transfusant à l'homme du sang humain et non du sang d'un animal.

Mais le sang humain peut lui-même être dangereux, et cela dans la proportion environ de 2 p. 100 des cas, même en considérant des sujets d'une même famille, mère et enfant, etc.

S'il n'y a donc pas extrême urgence à faire la transfusion, il sera préférable de choisir le donneur en s'assurant que ce danger n'existe pas.

Logiquement, cette recherche de l'agglutination et de l'hémolyse devrait être double, d'une part des globules rouges du receveur par le sérum du donneur, de l'autre des globules du donneur par le sérum du receveur. En pratique, cette deuxième opération importe seule. En effet, si le sérum du donneur était agglutinant ou hémolysant pour les globules du receveur, ses agglutinines ou hémolysines, injectées en faible quantité, seraient neutralisées par les antiagglutines ou par les antihémolysines du sang du receveur, et n'exerceraient qu'une action négligeable. En revanche, il faut voir si le sérum du receveur n'a pas d'action sur les hématies du donneur, car l'action des antagonistes du donneur ne pourrait se faire sentir, étant donnée la faible proportion de son sérum qui est injecté.

En outre, on doit s'assurer que le donneur est assez *robuste* pour pouvoir supporter la soustraction brusque d'une quantité notable de sang.

Il doit aussi être sain, n'être ni syphilitique, ni tuberculeux, ni paludéen.

Indications de la transfusion. — La transfusion est surtout indiquée dans les anémies qui font le sujet de ce chapitre, les *anémies aiguës hémorragiques.*

A quel moment doit-on la considérer comme indiquée ? Il semble que l'on peut se baser, pour décider d'y procéder, sur les résultats de la numération des globules du sang. Mais on doit tenir un compte plus grand encore de l'aspect du malade, de son teint, de son pouls, de sa tension, etc.

Les grandes hémorragies externes, qui paraissent offrir un danger immédiat, l'indiquent d'une façon formelle, hémorragies traumatiques, hémophilie, de même que les hémorragies qui s'évacuent à l'extérieur : estomac, intestin (ulcère, typhoïde, etc.).

Dans les hémorragies qui se font en cavité close, péritoine, plèvre, etc., elle est plus discutable. Elle est contre-indiquée dans les hémorragies de la cavité cranienne.

La quantité moyenne à transfuser est de 500 centimètres cubes. Comme le dit Tuffier, c'est une « quantité omnibus », qui peut parer à ce que cliniquement on considère comme une hémorragie grave. D'excellents résultats ont été obtenus avec 750 centimètres cubes de sang. Il est rare qu'on ait transfusé plus d'un litre de sang pur. Inver-

sement, il est également rare qu'on ait obtenu des résultats très satisfaisants et très durables en injectant 250 centimètres cubes seulement.

L'obstacle à l'injection de doses élevées de sang tient d'abord à ce que le prélèvement pour un receveur est fait par un seul donneur. Il tient ensuite à la crainte de produire, par un relèvement brusque de la tension artérielle, une insuffisance cardiaque, en particulier du cœur droit ; mais il semble bien qu'on puisse l'éviter si l'injection est faite *lentement*.

La transfusion a été essayée également chez les sujets en état de shock, dans les grandes infections, dans les anémies pernicieuses. Son efficacité, dans ces différents cas, est moins nettement établie.

Mode d'action. — Le mode d'action de la transfusion paraît d'explication complexe. C'est, d'une part, en réparant la perte de l'organisme aux points de vue de la masse totale du sang, des éléments du plasma, enfin de l'hémoglobine. C'est en outre par l'apport du fibrinogène, apport qui diminue la fluidité excessive du sang et lui rend sa coagulabilité normale. Enfin sans doute en stimulant l'hématopoïèse.

Accidents. — En outre des accidents dus à une faute de technique, ou de ceux attribuables à l'agglutination et à l'hémolyse, on a signalé aussi des réactions parfois assez vives (fièvre, frissons, céphalée, urticaire, etc.), dont le mécanisme est mal élucidé, et qui seraient, d'après certains auteurs, plus fréquents après l'emploi du sang citraté que par la transfusion du sang pur.

III. — LES ANÉMIES PERNICIEUSES

HISTORIQUE. DÉFINITION. DIVISION.

Depuis le jour où Biermer a décrit, comme une entité morbide, la forme d'anémie qui porte son nom (1868), et précisé le tableau clinique que quelques auteurs déjà avaient esquissé avant lui (Andral, Trousseau, Addison, Lebert), d'innombrables travaux se sont accumulés sur ce sujet.

Nous citerons les principaux, et nous verrons qu'ils ont porté particulièrement sur l'étiologie de cette affection, sur ses caractères hématologiques, enfin sur son traitement.

Que faut-il entendre par anémie pernicieuse ? Comment nous reconnaître dans la diversité des cas cliniques d'anémie, et savoir auxquels cette dénomination doit être justement appliquée ?

L'anémie pernicieuse est essentiellement caractérisée par une déglo-

bulisation extrême, qui se produit en général d'une façon *lente, continue* et *progressive*, ce qui n'exclut d'ailleurs pas la possibilité de rémissions et de guérison. Cette évolution particulière explique qu'elle puisse provoquer des altérations d'organes, des troubles fonctionnels, une symptomatologie nouvelle et indépendante de sa cause, et qu'elle prenne l'allure d'une entité morbide nettement définie.

On le voit, c'est moins l'anémie extrême que la façon dont elle s'installe et la symptomatologie dont elle s'enveloppe peu à peu qui caractérisent l'anémie pernicieuse. Et si l'on peut établir, pour fixer les idées, que l'affection présente des caractères nets lorsque le nombre des globules est inférieur à 2 millions, il ne faudrait pas croire que la constatation d'un tel chiffre est, ou nécessaire, ou suffisante, pour que l'on puisse parler d'anémie pernicieuse. Qu'une femme à la suite d'hématocèle ou d'hématémèse par ulcus tombe à 1.500.000 globules rouges, on ne dira cependant pas qu'elle est atteinte d'anémie pernicieuse. Mais si, d'autre part, avec quelques troubles gastriques qui font songer à un néoplasme au début, on voit progressivement baisser le nombre des hématies à 2.500.000 ou 2.000.000, le diagnostic d'anémie pernicieuse par cancer est déjà pleinement justifié.

Ainsi se trouvent éliminées les anémies extrêmes, même mortelles, par une ou plusieurs grosses hémorragies. C'est que, d'évolution favorable ou fatale, il leur manque ce caractère d'être lentes, continues, progressives, qui appartient à l'anémie pernicieuse, et lui imprime son allure spéciale et presque identique dans tous les cas.

Mais ce tableau clinique est-il assez semblable à lui-même pour que nous puissions dire qu'il n'y a qu'une anémie pernicieuse ? Certainement non. Car, si tous les cas sont superposables à la période d'état, le point de départ et l'issue sont tellement différents, qu'il convient de conserver la division, aujourd'hui classique, en *anémie pernicieuse essentielle* d'une part, et *anémies pernicieuses symptomatiques* d'autre part.

Quant aux formes dans lesquelles une autre affection du sang ou des organes hématopoïétiques (leucémie, splénomégalie avec myélémie, purpura hémorragique) vient compliquer le tableau, on les rejette d'ordinaire du cadre des anémies pernicieuses : nous en parlerons seulement au diagnostic.

ÉTUDE CLINIQUE

Symptômes. — Qu'elle soit primitive ou secondaire, sans étiologie connue ou se rattachant au contraire, manifestement, à l'une des

causes si diverses que nous étudierons, la déglobulisation extrême qui caractérise les anémies pernicieuses provoque un certain nombre de manifestations morbides caractéristiques. Elles appartiennent à toutes les formes, et se prêtent d'autant mieux à une description d'ensemble qu'elles dominent presque toujours la scène, et rejettent la symptomatologie de l'affection initiale au second plan.

Le *début* est lent, insidieux, le plus souvent difficile à préciser. D'une part la faiblesse d'action des différentes causes de déperdition sanguine, d'autre part la résistance de l'organisme qui fait appel à ses réserves globulaires, sont les deux raisons pour lesquelles l'anémie n'est que lentement progressive, mettant plusieurs semaines, plusieurs mois parfois, avant d'arriver à la phase ultime d'anémie pernicieuse nettement caractérisée. Le malade pâlit peu à peu, se plaint de palpitations, de troubles gastriques, se fatigue sans raison, s'essouffle au moindre effort, devient bientôt incapable de quitter le lit.

Son *aspect* est alors typique ; nullement amaigri, avec un pannicule graisseux bien conservé, il présente une décoloration extrême de la peau et des muqueuses. Ce n'est ni la teinte verdâtre de la chlorose, ni la teinte jaune paille du cancer, mais, suivant l'expression d'Hayem, *la pâleur de la mort*. La face est bouffie ; l'œdème, fréquent au niveau des malléoles, a tendance, à mesure que l'affection progresse, à se généraliser. On constate parfois, mais plus rarement, des taches pigmentaires, des hémorragies cutanées, l'épaississement et la friabilité des ongles, la chute des cheveux.

C'est le fonctionnement de *l'appareil digestif* qui présente les troubles les plus marqués. Nous laissons, bien entendu, ici, de côté les cas dans lesquels la lésion gastrique ou intestinale est primitive, cancer de l'estomac, vomissements inco rcibles, diarrhée rebelle ; il est généralement facile alors d'établir la préexistence des manifestations gastro-intestinales sur les symptômes anémiques. Mais aussi chez les malades qui sont atteints d'anémie pernicieuse, sans troubles préalables du tube digestif, on voit bientôt ces troubles se montrer et s'accentuer au fur et à mesure que progresse l'anémie. Souvent, tout à fait au début, c'est de la polyphagie, plus rarement de l'anorexie et des vomissements, qui font penser à tort à l'éclosion d'un cancer de l'estomac. Puis, l'état du sang troublant la nutrition normale et le bon fonctionnement de l'estomac, la muqueuse s'altère, les glandes s'atrophient, l'appétit diminue, l'anorexie élective pour la viande se montre, l'analyse du suc gastrique montre qu'il est profondément modifié : il est apeptique ou hypopeptique et l'acide chlorhydrique fait défaut. Ces troubles gastriques, secondaires à l'anémie, influent à leur tour, par

l'insuffisance d'alimentation qui en résulte, sur l'anémie qui les avait produits, et la marche de l'affection en est rapidement aggravée. D'ailleurs, rarement, on peut trouver un appétit conservé, un suc gastrique normal, surtout dans les formes à marche subaiguë, au cours desquelles les lésions glandulaires n'ont pas eu le temps de s'organiser.

Moins constants sont les *troubles intestinaux*, diarrhée rebelle, incessante, incoercible. Souvent, au contraire, constipation opiniâtre, tantôt seule, tantôt avec des alternatives de diarrhée.

Le *foie* est presque toujours touché. Il devient légèrement douloureux. La pâleur fait place à du subictère ; les urines se foncent et sont chargées de pigments (Chauffard et Loederich, Courtois-Suffit et Ferrand). Hunter attache à ces symptômes une grande importance pour le diagnostic.

Les altérations du sang, que nous étudions plus loin en détails, en particulier l'abaissement de la densité, contribuent à l'apparition de certains troubles du côté de *l'appareil circulatoire*. Le pouls devient rapide et mou ; on constate des souffles extra-cardiaques et des souffles vasculaires ; les cavités droites se dilatent ; le malade se plaint de palpitations.

Quant aux *hémorragies*, auxquelles on donne généralement une importance primordiale dans la description des anémies pernicieuses, il semble qu'une confusion s'est établie parfois à leur sujet. Il faut en effet avoir soin de distinguer deux groupes de faits : les uns dans lesquels l'anémie précède et domine manifestement le tableau clinique ; les autres dans lequels il s'agit évidemment d'anémie post-hémorragique. Parfois même, en face d'un malade présentant le syndrome de l'anémie pernicieuse et ayant des hémorragies muqueuses et cutanées, on peut éprouver une réelle difficulté à dire s'il s'agit d'anémie pernicieuse progressive, ou de purpura hémorragique.

L'appareil respiratoire est peu touché. D'ordinaire la dyspnée d'effort existe seule ; il arrive cependant parfois que le malade est dyspnéique, même quand il est au repos, par l'association de plusieurs causes, insuffisance des échanges respiratoires, engorgement pulmonaire, hydrothorax.

Les *urines* sont de quantité normale, diminuées cependant dans les cas de vomissements répétés ou de diarrhée rebelle. Elles ne renferment ni sucre, ni albumine, mais généralement une quantité notable d'urobiline et d'indican. Au lieu de traces indosables, comme à l'état normal, on peut trouver une proportion excessive de fer. Quant aux chlorures et à l'urée, leur élimination répond à la quantité de sels et d'azote ingérés.

Il existe quelques troubles du côté du *système nerveux*, manifestation de lésions bien déterminées, que Lenoble a particulièrement étudiées. La faiblesse est extrême ; le malade peut être atteint de parésie, de paralysies parfois; il se plaint de douleurs, au niveau des membres inférieurs surtout ; il peut avoir de l'exagération des réflexes, des contractions fibrillaires, de la trépidation épileptoïde, de l'hyperesthésie. Parfois les douleurs, les troubles de la marche, la suppression des réflexes créent un type de *pseudo-tabes* par anémie pernicieuse (Déjerine et Thomas, Aynaud).

Dans quelques cas le malade présente de l'insomnie, de l'agitation, du délire. D'ordinaire on constate seulement que son esprit se fatigue vite, que son intelligence devient paresseuse, qu'il tombe enfin dans un état de torpeur voisin du coma.

Les fonctions des *organes des sens* s'altèrent, sont exaltées ou affaiblies. On a particulièrement étudié les troubles oculaires. On constate souvent des hémorragies rétiniennes : en réalité elles peuvent manquer dans les anémies extrêmes, se montrer par contre dans des anémies peu prononcées.

La *température* est d'ordinaire normale. Elle peut s'abaisser à la période ultime. Nous verrons qu'il existe une forme avec hyperthermie.

Évolution. Durée. Terminaisons. — Tel est l'ensemble des grands symptômes des anémies pernicieuses. On associe d'ordinaire à ce terme celui de *progressive*. Le plus souvent, en effet, l'affection, abandonnée à elle-même, s'aggrave de jour en jour. Nous avons réservé pour un chapitre spécial l'étude quantitative du sang. Disons simplement ici que le nombre des globules tombe peu à peu à 1.000.000, à 500.000, moins encore dans des cas exceptionnels ; diminution progressive qui s'accompagne d'autres modifications sanguines dont nous verrons le détail.

A mesure que l'anémie s'accentue, les symptômes s'aggravent : la faiblesse devient extrême, les œdèmes plus étendus, l'anorexie complète, les vomissements fréquents, la température anormale, dépassant ou n'atteignant pas 37° ; le malade, de plus en plus somnolent, est plongé dans une torpeur dont on ne le tire qu'avec peine, et, peu à peu, comme une lumière privée d'oxygène, il s'éteint.

La *durée* de la maladie, dans cette forme progressive et fatale, est d'ordinaire de quelques mois, parfois quelques semaines, rarement plus d'une année.

Mais l'affection n'évolue pas et ne se termine pas toujours ainsi. Même arrivée à un degré extrême, elle peut guérir et d'une façon défi-

nitive, lorsque la cause, par exemple des parasites intestinaux, peut être découverte et supprimée.

Formes cliniques. — Suivant les conditions étiologiques, que nous étudions plus loin en détail, la prédominance de tel ou tel symptôme, la marche irrégulière de la maladie, ses associations possibles à d'autres formes morbides, on a décrit quelques types cliniques assez nettement définis.

Nous parlerons plus loin des *formes associées* à la splénomégalie, à la leucémie, au purpura.

Les formes étiologiques ne paraissent pas mériter une étude détaillée. Malgré les recherches que l'on a faite pour découvrir à chacune d'elles quelque signe clinique ou hématique particulier, on peut dire que rien ne les distingue, si ce n'est, bien entendu, les conditions étiologiques spéciales, la présence des signes pathognomoniques de l'affection causale, enfin l'évolution essentiellement différente suivant les cas.

Mais quelle que soit son étiologie, l'anémie pernicieuse peut présenter l'une des formes aberrantes que voici.

La *forme fébrile*, dans laquelle la température atteint et dépasse 40°, tantôt continue, tantôt présentant les plus grandes irrégularités.

La *forme subictérique ou ictérique*, dans laquelle l'ictère se montre d'une façon continue ou par poussées successives. La présence de l'ictère peut égarer le diagnostic : il serait dû à l'insuffisance du foie qui ne pourrait détruire le pigment sanguin en excès. Cette forme présente, dans certains cas, de grandes analogies avec les ictères hémolytiques : nous y reviendrons à propos du diagnostic.

La forme *pseudo-cancéreuse*. A côté de la forme cancéreuse vraie, il est des cas dans lesquels la précocité et l'intensité des troubles gastriques, l'anorexie élective, les modifications profondes du suc gastrique, l'absence d'HCl libre, font naturellement penser à un cancer de l'estomac, qui cependant n'existe pas.

La forme à rémissions ou anémie pernicieuse de Runeberg, a une marche irrégulière, avec améliorations notables. Parfois spontanée, cette forme se montre surtout sous l'influence du traitement. Et depuis que l'on emploie contre l'anémie pernicieuse la thérapeutique active dont nous donnons plus loin le détail, on en voit les exemples se multiplier tous les jours. Ces rémissions sont de durée variable et peuvent dépasser une année (Ménétrier, Aubertin, Bloch ; Chauffard et Loederich ; Enriquez, Clerc, Rathery).

Pronostic. — On le voit, le pronostic de l'anémie pernicieuse est variable. Pour l'établir, on se basera d'abord et surtout sur les conditions étiologiques, sur la possibilité de supprimer la cause ou d'atténuer ses effets. On tiendra compte aussi de l'examen clinique du malade, du fonctionnement de son tube digestif, du degré de son anémie. Quant à la formule sanguine, des différents signes proposés pour poser un diagnostic favorable, le plus sûr nous paraît être la constatation du grand nombre des hématoblastes et de la rétractilité du caillot.

Signalé depuis plusieurs années par Hayem, ce signe a reçu des interprétations différentes ; il a gardé pratiquement toute sa valeur. En effet, tandis que nous voyons l'accord ne pas se faire sur la valeur pronostique de la présence dans le sang de globules rouges nucléés (les uns, tels que Engel et Dominici, donnant aux mégaloblastes une signification fâcheuse; les autres, Vaquez et Aubertin par exemple, considérant leur présence comme d'un bon pronostic), l'augmentation du nombre des hématoblastes et sa conséquence, la rétractilité du caillot, sont considérés par tous comme d'un pronostic heureux. Au contraire, quand on verra qu'il y a peu d'hématoblastes et que le caillot ne se rétracte pas, ou que sa rétraction est inconstante, on pourra dire que le malade est sans doute irrémédiablement perdu.

CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES

Quelles sont donc ces conditions étiologiques des anémies pernicieuses, auxquelles nous avons fait allusion plusieurs fois déjà, et qui sont particulièrement importantes à connaître pour établir la pathogénie de l'affection, son pronostic, son traitement ?

Remarquons tout d'abord que trop nombreuses et trop variées sont les causes dont peut relever l'anémie pernicieuse, pour qu'il soit possible de déterminer d'une façon précise dans quelles conditions elle est le plus souvent rencontrée. On peut dire cependant que l'*hérédité morbide*, les reliquats de *maladies antérieures*, *les mauvaises conditions hygiéniques* y prédisposent.

L'affection se voit plus souvent chez la *femme* à cause de l'influence de la grossesse. Exceptionnelle chez l'enfant, elle se montre aussi souvent chez l'adolescent que chez l'adulte et chez le vieillard.

Enfin certains pays, la Suisse, la Prusse, la Suède, sont plus touchés, dans lesquels le parasitisme intestinal est plus fréquent.

Mécanismes de la production de l'anémie. — Mais si nous

voulons envisager maintenant les causes immédiates des anémies pernicieuses, et surtout déterminer leur mode d'action, nous devons d'abord fixer à priori les différents mécanismes par lesquels peut se produire l'anémie ; nous verrons ensuite jusqu'à quel point les faits cliniques y trouvent leur explication.

A l'état normal, le nombre des globules rouges dans le sang reste sensiblement le même, malgré leur usure incessante et leur destruction régulière, dont on trouve les traces dans la rate et dans le foie. C'est donc qu'en face de cette destruction, il existe une production constante qui vient rétablir l'équilibre. L'anémie se montre évidemment lorsque, pour une raison quelconque, l'équilibre est rompu. On voit donc que ces causes peuvent se diviser en deux classes : déperdition trop grande, ou production insuffisante. Subdivisant chacune d'elles, nous établirons schématiquement les quatre groupes que voici :

A. Anémies par déperdition. — 1° *Déperdition par hémorragies.* — C'est là le mécanisme le plus simple et le plus fréquent. Quelle que soit la cause des hémorragies, quels que soient leur siège et leur aspect clinique (hémorragies abondantes et intermittentes, hémorragies modérées, parfois latentes, mais répétées ou constantes, etc.), la déperdition peut dépasser le pouvoir de rénovation, et l'anémie en résulte.

2° *Anémies par destruction globulaire.* — Cette destruction, qui se produit dans l'organisme même, peut être due à des causes très diverses.

Tantôt elle est le fait d'une action microbienne ou parasitaire. Certains microbes détruisent les hématies ; parmi eux le streptocoque doit être mis au premier rang : cette action globulicide est un des principaux facteurs de la gravité des septicémies qu'il provoque. Les parasites peuvent avoir une action semblable ; il en est ainsi, en particulier, pour l'hématozoaire de Laveran: chaque accès de paludisme, dû à la mise en liberté des parasites endoglobulaires, s'accompagne de la destruction des globules rouges parasités.

Tantôt il s'agit d'une action exercée par des substances hémolysantes venues soit du dehors, poisons, toxines, soit de l'organisme même (auto-intoxication). De ces substances, les unes sont chimiquement bien définies, tels sont les différentes poisons anémiants ; les autres, au contraire, de nature et d'origine indéterminées, sont désignées sous le nom d'*hémolysines.*

B. Anémies par production insuffisante. — 3° *Insuffisance de matériaux.* — Tantôt l'alimentation dans son ensemble est défectueuse (femmes mal nourries au cours de la grossesse et de l'allaite-

ment, etc.). Tantôt tel ou tel élément nécessaire à la formation des globules rouges fait défaut (fer, etc.).

4° *Inutilisation des matériaux.* — Dans ce cas l'organisme reçoit les éléments nécessaires, mais est incapable de les transformer en hématies : en un mot la fonction hématopoïétique est annihilée, ralentie ou troublée.

Tels sont les mécanismes par lesquels peut se développer l'anémie pernicieuse. Nous allons voir, en passant en revue les différentes conditions étiologiques, qu'il est parfois aisé de reconnaître l'influence manifeste de l'un de ces modes d'action. D'autres fois, par contre, il paraît difficile d'établir lequel doit être invoqué. Enfin, dans un dernier groupe de faits on constate que plusieurs de ces causes se trouvent accidentellement réunies, et que c'est précisément de leur association fortuite que résulte la persistance et la gravité de l'anémie.

Ce que l'on peut dire, d'une façon générale, c'est que la conception plus ancienne de l'anhématopoïèse, établie sur des examens hématologiques et anatomo-pathologiques précis, garde toute sa valeur. Mais elle ne saurait s'appliquer à tous les cas. Les recherches récentes sur les hémolysines et sur la fragilité globulaire, recherches qui gagnent tous les jours en précision et en étendue, ont montré que l'anémie pernicieuse est souvent due à une destruction globulaire, dont le mécanisme et l'étiologie ne sont d'ailleurs pas toujours faciles à déceler.

Causes de l'anémie. — Si maintenant nous considérons les faits cliniques, nous constatons que les observations d'anémie pernicieuse peuvent être divisées, au point de vue étiologique, en deux grandes catégories. Tantôt le malade est sous l'influence manifeste d'une ou de plusieurs causes anémiantes, dont l'action néfaste est surabondamment démontrée par l'observation, par l'expérimentation et souvent aussi par l'influence heureuse du traitement étiologique. Tantôt, au contraire, le malade s'achemine progressivement vers la mort, et meurt sans que l'enquête étiologique, clinique et anatomo-pathologique la plus minutieuse permette de découvrir une explication satisfaisante de l'anémie.

Nous devons ajouter d'ailleurs que, servant de transition entre ces deux groupes extrêmes, se montrent toute une catégorie de cas dans lesquels on trouve quelque cause, mais bien légère et bien insignifiante au regard des troubles extrêmes qu'elle produit ; leur existence vient compliquer le problème et créer des difficultés presque insurmontables, quand on veut établir une démarcation absolue entre les deux groupes que nous allons maintenant étudier.

1° Anémies symptomatiques. — Le premier groupe de faits, c'est-à-dire les *anémies symptomatiques*, se rattachent à toute une série de causes que nous énumérerons, non pas par ordre de fréquence, mais par la complexité croissante de leur mode d'action.

a) Les *intoxications chroniques (saturnisme, opium, oxyde de carbone, gaz d'éclairage)* provoquent assez souvent une anémie d'intensité moyenne : elle n'arrive qu'exceptionnellement au degré extrême de l'anémie pernicieuse.

b) Plus fréquents sont les cas secondaires à une *infection chronique, tuberculose, paludisme, syphilis.*

L'anémie tuberculeuse, bien étudiée par Marcel Labbé, peut donner au complet le syndrome de l'anémie pernicieuse : nous en avons publié, avec lui, un exemple caractéristique. Ribadeau-Dumas a observé un cas chez un enfant atteint de granulie. Roque, Chalier et Nové-Josserand ont mis en évidence dans un cas l'existence d'hémolysines. Plusieurs hypothèses peuvent être faites sur l'origine de l'anémie, comme l'ont montré Courmont et Dufourt : on peut songer, soit à une action directe des toxines du bacille tuberculeux sur le sang et les organes hématopoïétiques ; soit à une action indirecte, par l'intermédiaire de lésions de différents organes, tels que le foie, le tube digestif, le rein, qui engendreraient alors des hémolysines.

L'hématozoaire de Laveran peut provoquer l'anémie pernicieuse plus souvent qu'on ne l'avait cru jusqu'ici : chaque accès produit une diminution des hématies ; quand ils persistent, l'anémie va progressant.

Quant à la syphilis, on a publié déjà un certain nombre d'observations dans lesquelles elle peut être incriminée. Rarement précoce, dès la période secondaire, l'anémie pernicieuse syphilitique est d'ordinaire une manifestation de la période tertiaire ; on l'explique alors par une sclérose de la moelle osseuse. Pour ce qui est de la syphilis héréditaire, elle est l'une des causes des *anémies des nourrissons.*

c) *Anémie par infections aiguës.* Les maladies aiguës, la *fièvre typhoïde* en particulier, peuvent provoquer une anémie grave, sans doute de mécanisme complexe (destruction des globules par les toxines, insuffisance de l'alimentation, hémorragies latentes), et qui disparaît d'ordinaire avec la guérison de la maladie causale.

D'autres septicémies peuvent avoir la même action : septicémie secondaire à une otite (Ribaudeau-Dumas et Poisot), septicémie à staphylocoques, à tétragènes, à streptocoques, etc.

d) Les affections qui provoquent des *pertes sanguines* fréquentes, tenaces, pendant des semaines et des mois, qu'il s'agisse d'hémorroïdes,

de fibrome utérin, de cancer ulcéré, d'hémophilie, peuvent amener au complet le syndrome de l'anémie pernicieuse. Nous avons vu d'ailleurs que les malades atteints d'anémie pernicieuse ayant eux-mêmes tendance aux hémorragies, il est souvent très difficile de déterminer si les hémorragies que l'on constate sont la cause ou la conséquence de l'anémie.

Fig. 14. *Œuf d'ankylostome.* Grossiss. 250. L'œuf, qui peut être trouvé dans les selles, est ellipsoïde. Il a 50 μ sur 30 μ. Il a une coque mince, un protoplasma granuleux, et est segmenté en 2, 4 ou 8 éléments.

e) La *néphrite chronique* peut être associée à l'anémie pernicieuse ; et l'on peut se demander, avec Labbé et Lortat-Jacob, s'il ne s'agit pas dans ce cas d'une relation de cause à effet. La néphrite entraînant, par les troubles de la sécrétion urinaire, des altérations du plasma, présence de substances toxiques d'une part, et d'autre part augmentation de la quantité du sérum, l'anémie s'expliquerait par la destruction et la dilution des hématies.

f) Les *lésions étendues de la moelle des os*, tumeurs ou larges foyers de suppuration, ont été parfois rencontrées. Mais la moelle osseuse de l'adulte étant normalement inactive, faut-il chercher dans cette localisation particulière la cause de l'anémie ? Elle est due peut-être, comme dans le cas de néoplasme ou d'infection chronique, à la résorption des toxines élaborées.

A ce groupe se rattachent les cas d'anémie pernicieuse constatés chez les *sujets qui manient le radium* (médecins, infirmiers, etc.), lésion facilement explicable par la destruction directe des globules, ou par l'entrave apportée à l'hématopoïèse.

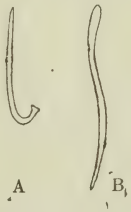


Fig. 15. — *Ankylostome* (*Uncinaria duodenalis*). A, mâle, avec sa bourse caudale ; — B, femelle. Grandeur naturelle.

g) Le *cancer* prend parfois, et d'une *façon précoce*, les allures de l'anémie pernicieuse. Il s'agit le plus souvent de cancer du tube digestif (côlon, cæcum), et en particulier de *cancer de l'estomac*. Les causes ici sont complexes. Ce n'est pas assez pour l'expliquer d'invoquer les grandes hémorragies et le suintement sanguin qui, d'après les recherches récentes, serait continu. Il faut tenir compte, en outre, des prédispositions individuelles, de l'anorexie et de la toxémie. Hayem a beaucoup insisté sur l'importance de cette dernière ; il fait remarquer qu'elle joue parfois le rôle principal : il l'explique par l'ulcération rapide de la tumeur, et par son siège particulier qui la met, en l'absence d'un suc gastrique doué de propriétés bactéricides, dans les conditions les plus

favorables pour s'infecter. On a invoqué aussi l'action de poisons hémolysants sécrétés par les cellules cancéreuses.

h) L'anémie pernicieuse par parasites intestinaux, ignorée de Biermer

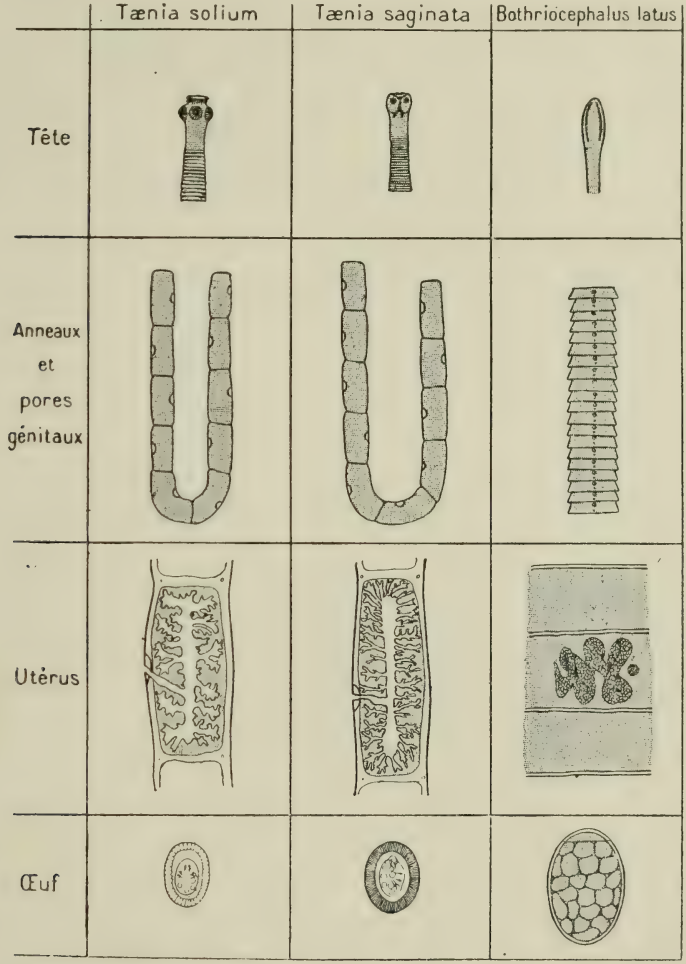


Fig. 16. — *Le bothriocéphale et son diagnostic avec les ténias.*
On le reconnaît : à sa tête ayant deux longues fentes latérales ; à ses anneaux avec pores génitaux médians et non latéraux ; à l'utérus en rosette ; à la présence dans les selles d'œufs libres (les œufs de ténias sont au contraire toujours enfermés dans les anneaux) ; ces œufs sont ovales, de 70 μ sur 45 μ, à clapet.

quand il publia ses premiers travaux, est aujourd'hui nettement établie. Ce sont le bothriocéphale et l'ankylostome qui produisent les anémies du type pernicieux. Pour le bothriocéphale (fig. 16), la rareté

de cette complication et la possibilité d'apparition des symptômes alors que le parasite est mort ou expulsé, ont fait supposer qu'il s'agit d'une destruction globulaire par des toxines dues à la putréfaction du parasite entier ou de quelques anneaux (Bard). Quant à l'ankylostome (fig. 14 et 15 , qui produit la *chlorose d'Egypte*, il joue un rôle important dans l'anémie des mineurs. Il paraît avoir un mode d'action double, par les hémorragies qu'il provoque et les toxines qu'il produit.

k) Pour expliquer l'*anémie pernicieuse des mineurs*, il faut invoquer, en outre de l'ankylostomiase, l'influence de la syphilis, de l'alcoolisme, de l'excès de travail, de la respiration dans un air confiné et vicié.

l) A la *grossesse*, enfin, se rattache une forme d'anémie pernicieuse symptomatique, dont l'étiologie présente une particulière complexité. La fatigue de plusieurs grossesses rapprochées, les soucis et la misère qu'une nouvelle grossesse peut entraîner, les troubles dyspeptiques et les vomissements du début, l'association parfois de néphrite et la rétention des toxines, les hémorragies de la délivrance, l'infection puerpérale, l'allaitement épuisant, sont autant de causes qui se succèdent ou s'associent.

2° Anémie pernicieuse cryptogénétique. — Quant à *l'anémie pernicieuse essentielle, protopathique* ou *cryptogénétique*, sa pathogénie soulève un problème étudié depuis longtemps, et qui n'est pas encore élucidé. D'un champ plus ou moins vaste, suivant qu'on en élimine ou qu'on y fait entrer ces formes intermédiaires, à étiologie pauvre, que nous avons déjà signalées, elle a fait naître plusieurs hypothèses.

Les uns croient que les faits sont simplement mal interprétés, et que des symptômes que l'on considère comme la conséquence, sont au contraire la cause de l'anémie. C'est ainsi que Stockmann pense qu'il faut incriminer les hémorragies, surtout de petites hémorragies cliniquement inappréciables, qui finiraient par épuiser l'organisme, en se répétant d'une façon incessante, pendant des semaines et des mois ; mais on objecte que les recherches les plus minutieuses n'ont souvent pas pu les déceler. On a invoqué aussi une résorption de toxines, qui serait due au mauvais fonctionnement du tube digestif (Hunter, L. Tixier, etc.) mais l'estomac et l'intestin sont parfois absolument sains, et le sérum du malade ne présente pas les propriétés destructives envers les hématies qu'il devrait avoir, s'il renfermait en excès des poisons hémolysants venus du tube digestif.

D'autres auteurs, reconnaissant que la pathogénie dans certains cas nous échappe, mais s'appuyant sur l'analogie entre les anémies symptomatiques et essentielles, pensent qu'il faut rechercher dans le même ordre de causes que celles déjà connues, et qu'il s'agit de parasites,

de microbes, de toxines, ou de poisons dont la voie d'entrée et la nature restent à déterminer. Ils rappellent que l'on a considéré comme des cas typiques d'anémie essentielle les observations d'anémie par ankylostomes, jusqu'au jour où le rôle nocif de ce parasite a été découvert.

Hayem, s'appuyant sur la rareté des hématoblastes et leurs altérations, envisage l'anémie pernicieuse essentielle comme une affection toute différente des anémies symptomatiques ; elle résulterait d'une *atteinte primitive des hématoblastes* et d'une destruction de ces éléments sous l'influence d'une cause encore indéterminée : d'où entrave définitive à la réparation du sang.

Une dernière hypothèse enfin nous paraît vraisemblable. Ne peut-on pas concevoir que, quelle que soit sa nature intime, l'*hématopoïèse*, c'est-à-dire la production constante de globules rouges, destinée à maintenir l'équilibre en réparant leur constante destruction, étant une fonction comme les autres, est susceptible par conséquent de présenter à quelque moment un trouble, un ralentissement, un arrêt ? Et de même que le myocarde peut se fatiguer, le rein s'altérer, la muqueuse gastrique s'atrophier sans l'intervention d'une cause unique, immédiate et brutale, de même on peut voir, insidieusement et comme premier signe de déchéance organique, s'installer chez un sujet l'insuffisance de cette fonction ou *anhématopoïèse*, et par suite l'anémie pernicieuse, conséquence d'une infinité de causes lointaines, qu'il faudrait aller chercher dans tout le passé du malade et dans son hérédité.

LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

L'examen du sang et des organes hématopoïétiques a été l'objet de recherches approfondies. Nous allons en donner un résumé, et nous verrons, en terminant, les relations qui existent entre ces deux groupes de lésions, et jusqu'à quel point on peut en tirer des déductions intéressantes pour fixer le pronostic et le traitement.

Sang. — Les altérations du sang portent sur trois groupes de faits qui concernent : le sang dans son ensemble, le plasma, les éléments figurés (1).

(1) En présence de malades si profondément anémiés, on peut avoir l'appréhension de faire des examens répétés de sang. Car, si la simple piqûre du doigt ou de l'oreille peut suffire, la ponction veineuse est bien préférable : elle permet l'étude du sérum, l'ensemencement du sang, la recherche de la rétractilité du caillot. Mais cette soustraction de quelques centimètres cubes de sang n'est en rien nuisible, puisque l'organisme, nous le verrons, a des réserves considérables d'hémoglobine, et que l'on a vu même des anémies extrêmes s'améliorer à la suite de saignées répétées.

1° *Examen physique du sang total.* — Le sang est de couleur rosée, comme dans la leucémie; mais il est, d'autre part, plus fluide, moins visqueux que dans cette dernière affection. Une goutte de sang, recueillie sur une feuille de papier filtre, montre, par pénurie des éléments figurés, autour de la tache rouge centrale, un liséré clair, aqueux.

La diminution du nombre des globules rouges entraîne l'abaissement de la *densité*, diminue le poids du *résidu sec* et le volume du *sédiment*.

L'étude de la *rétractilité du caillot*, notion introduite en hématologie par Hayem et Bensaude, a montré que le caillot était souvent irrétractile, mais pas toujours. L'irrétractilité coïncide avec la diminution du nombre des hématoblastes : nous avons vu les données que l'on peut en tirer pour le pronostic (1).

2° *Sérum.* — En général, il est isotonique ; la teneur en substances minérales n'est pas abaissée ; le point cryoscopique est normal. La quantité d'albumine est peu ou pas diminuée. Il peut y avoir un degré plus ou moins marqué de cholémie.

Tantôt il n'est pas hémolytique. Tantôt, au contraire on peut y déceler des hémolysines : le plus souvent des *isolysines*, c'est-à-dire capables de détruire des hématies d'un autre sujet de même espèce; parfois une *autolysine*, qui détruit les globules mêmes du sujet qui a fourni le sérum. Il convient de remarquer qu'en étudiant, à différentes reprises, le sang d'un même malade, on peut constater tantôt la présence et tantôt l'absence d'hémolysine libre. Cette intermittence possible montre la nécessité de multiplier les examens avant de se prononcer .

Les gaz du sang sont modifiés : il y a des traces évidentes d'oxyde de carbone, alors que le sang d'un individu sain n'en renferme pas.

3° *Éléments figurés du sang.* — Du côté des *globules rouges* se montrent les modifications les plus intéressantes et les plus marquées. Leur *nombre* tombe progressivement à 1.000.000, à 500.000, exceptionnellement au-dessous ; la fragmentation des éléments, la présence de débris globulaires peut rendre une numération exacte impossible. Conservant parfois leur *diamètre* normal, ils sont le plus

(1) L'irrétractilité du caillot est un phénomène banal, qu'on observe dans les circonstances les plus variées, qui peut se montrer ou non suivant la technique employée Il n'a de valeur que lorsqu'il coïncide avec la diminution des hématoblastes (Bensaude). Or, cette dernière constatation est facile à faire, sans numération, par un simple examen du point de la préparation où la goutte de sang a été déposée Hayem, puis Camus et Pagniez, ont montré les relations intimes entre la diminution des hématoblastes et l'irrétractilité du caillot.

souvent de volume très inégal : on constate, avec des éléments normaux de 7 à 8 μ, des globules nains de 3 à 2 μ, des globules géants qui peuvent atteindre 15 μ. La *valeur globulaire*, ou richesse en hémoglobine, est inégale : inégalité qui se montre, et pour les différentes parties d'un même globule, et pour les globules voisins. Dans son ensemble, la valeur globulaire est augmentée le plus souvent; elle peut atteindre le double et même plus de la valeur normale. Ainsi donc, par une espèce de compensation, la diminution de l'hémoglobine est moins marquée que la diminution du nombre des hématies. La *qualité* de *l'hémoglobine*, étudiée parfois, a montré des modifications de composition : sa richesse en fer est diminuée. La *forme* des globules est presque toujours altérée ; ils deviennent elliptiques, en raquette, en massue. Cette *poïkilocytose*, associée à l'inégalité de diamètre, permet parfois, sur une lame de sang sec, de faire le diagnostic. Leur affinité pour les matières colorantes est modifiée : au lieu de se colorer exclusivement par les colorants acides, comme à l'état normal, certains globules rouges peuvent fixer les colorants basiques. Cette *polychromatophilie* est totale ou partielle, suivant qu'elle porte sur toute l'étendue d'un globule, ou seulement sur quelques points de sa surface.

Presque toujours on voit apparaître, dans le sang des malades atteints d'anémie pernicieuse, des *globules rouges nucléés*. Leur moment d'apparition est variable, leur présence inconstante ; leur proportion parfois considérable, le plus souvent moindre, en moyenne 1 à 2 p. 100 globules blancs. Quant à leur forme, ce sont, isolés ou associés, des *normoblastes*, des *microblastes*, des *mégaloblastes*. L'importance à attribuer à la présence des mégaloblastes pour fixer le pronostic est diversement appréciée.

Le nombre des *globules blancs* est normal, augmenté ou diminué : exceptionnellement au-dessous de 2.000, rarement au-dessus de 10.000. La *formule leucocytaire* est modifiée : il y a souvent de la mononucléose, de la lymphocytose, le nombre des polynucléaires pouvant tomber à 30 p. 100. Mais on constate en outre l'apparition d'éléments qui ne se trouvent pas normalement dans le sang. Ce sont d'abord des *myélocytes*, c'est-à-dire des mononucléaires granuleux, à granulations éosinophiles, basophiles ou neutrophiles, ces derniers prédominants ; leur présence est inconstante, leur nombre variable, en moyenne 5 p. 100. Ce sont aussi : des *cellules d'irritation*, gros leucocytes mononucléaires à protoplasma fortement basophile ; de *grands lymphocytes*, caractérisés par la forme ronde et régulière du protoplasma et du noyau ; enfin des *leucocytes iodophiles*, cellules chargées de granulations qui se teignent par l'iode en brun acajou.

PLANCHE II

Fig. 1. — *Le sang dans l'anémie pernicieuse.*

Coloration par le triacide.

On est immédiatement frappé par l'aspect particulier des globules rouges, qui sont inégaux de forme (poïkilocytose), d'affinités colorantes (polychromatophilie), et de volume (globules géants et globules nains).

On voit des globules blancs normaux : polynucléaire à grains neutrophiles (1); polynucléaire à grains éosinophiles (2); lymphocyte (5); mononucléaires (4 et 6).

On voit d'autre part des éléments anormaux, indices de la réaction myéloïde : mononucléaire granuleux ou myélocyte neutrophile (3); globules rouges à noyau (7 et 8).

Fig. 2. — *Les différentes variétés de globules rouges à noyaux que l'on peut rencontrer dans l'anémie pernicieuse.*

Coloration par l'hématéine-éosine. Grossissement : 500.

1, noyau isolé de globules rouges; — 2, 3, 4, microblastes; — 5, 6, 7, normoblastes à noyau unique; — 8, 9, 10, normoblastes à plusieurs noyaux; — 11, 12, 13, mégaloblastes.

Fig. 3. — *Granulations iodophiles des globules blancs.*

On les rencontre en particulier dans les grandes anémies. Elles sont colorées en brun par l'iode.

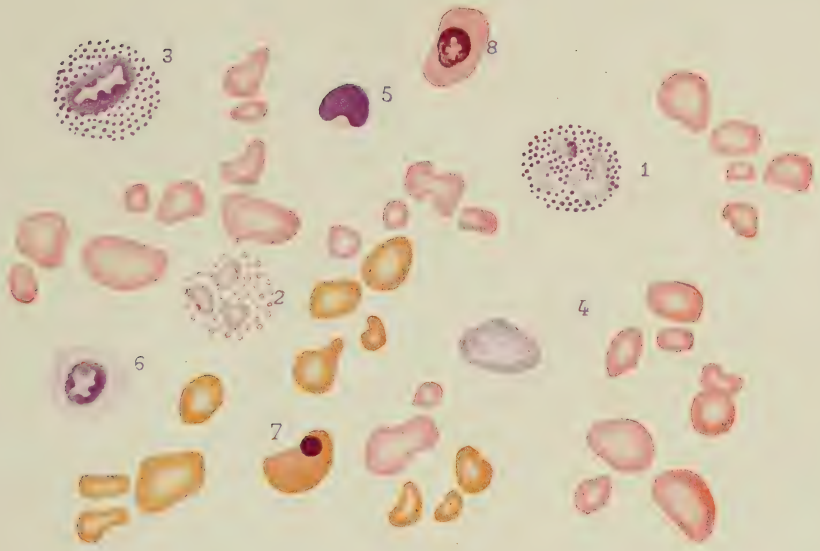


Fig. 1. — Sang d'anémie pernicieuse (*Triacide*).

1. Polynucléaire neutrophile. 2. Polynucléaire éosinophile. 3. Myélocyte neutrophile. 4. 5. 6. Mononucléaires et lymphocytes. 7. 8. globules rouges nucléés.

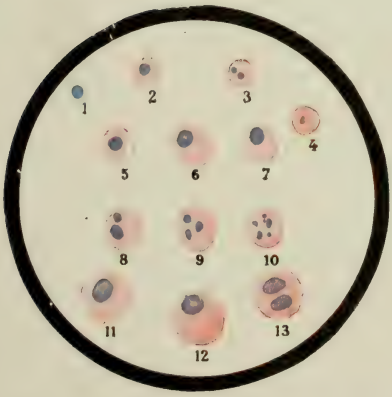


Fig. 2. — Les différentes variétés de globules rouges à noyaux.

1. 2. 3. 4. microblastes. 5. 6. 7. 8. 9. 10. normoblastes. 11. 12. 13. mégaloblastes.

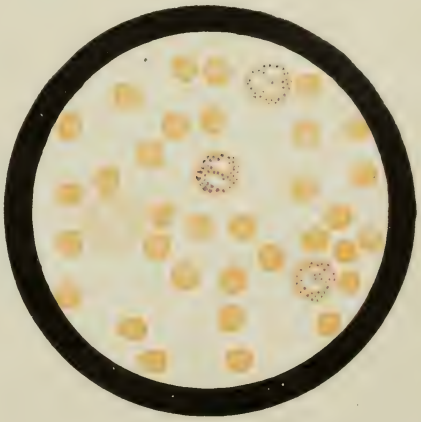


Fig. 3. — Granulations iodophiles des globules blancs.

A. Malvine et fils, Édit. *G. Deberque, Imp., Paris.*

Le nombre des plaquettes ou *hématoblastes* est généralement très diminué ; ils peuvent descendre de 300.000 à 25.000 et même au-dessous.

Le sang ne renferme pas de micro-organismes ; les ensemencements sont négatifs, sauf dans le cas d'anémie pernicieuse survenant au cours d'une septicémie. Certains auteurs avaient cru constater souvent la présence de parasites mobiles et poussant des pseudopodes. Hayem a montré que ce sont de petits globules rouges devenus contractiles, et les désigne sous le nom de *pseudo-parasites*.

Telles sont les différentes modifications du sang dans les anémies pernicieuses. Nous devons maintenant montrer comment les auteurs, partant de telle ou telle idée sur l'origine des globules rouges, ont essayé de grouper ces altérations de différentes façons, en donnant à quelques-unes d'entre elles une importance primordiale, en laissant les autres au second plan.

Pour Hayem,ce qu'il importe avant tout de connaître,c'est le nombre des hématoblastes, le volume des globules rouges, l'état du caillot. On sait que pour lui la réparation normale du sang se fait par les hématoblastes, qui deviennent des globules nains, puis des globules normaux, et que la diminution du nombre des hématoblastes entraîne, comme d'ailleurs certaines infections et intoxications profondes, l'irrétractilité du caillot. Les manifestations principales de l'altération sanguine consistent donc dans la présence et l'association de ces trois faits : diminution des hématoblastes, d'où irrétractilité du caillot, d'où rareté des globules nains, qui sont des globules jeunes, d'où enfin prédominance de globules géants, qui sont des globules vieux et prouvent que le sang ne se renouvelle pas.

Mais tandis qu'Hayem laisse au second plan la constatation des globules nucléés, des myélocytes, des poïkilocytes, pour la plupart des auteurs, au contraire, ces constatations sont essentielles. C'est que pour eux la présence et la nature de ces éléments nous indiqueraient exactement l'état de la moelle osseuse, et c'est de cet état que dépendrait le pronostic.

Avant d'étudier ces théories, les modifications des organes hématopoïétiques dans l'anémie pernicieuse doivent être très exactement connues.

Organes hématopoïétiques. — 1° L'aspect microscopique de la *moelle osseuse* est très varié.

Tantôt c'est l'état normal. Dans les diaphyses on trouve une moelle jaune, graisseuse ; elle présente à la coupe de grandes vacuoles d'où

PLANCHE III

État de la moelle osseuse des os longs dans l'anémie pernicieuse.

A) Pour servir de terme de comparaison : *Coupe de moelle osseuse, chez l'adulte, dans la diaphyse du fémur.*

Fémur d'un sujet adulte, normal, mort d'accident.

On voit de grandes vacuoles répondant à des cellules graisseuses. A gauche une coupe d'un vaisseau, avec globules rouges et globules blancs. Cette moelle est donc très pauvre en éléments figurés.

B) *Coupe de moelle osseuse de la diaphyse fémorale d'un sujet mort d'anémie pernicieuse.*

Vue au même grossissement que A.

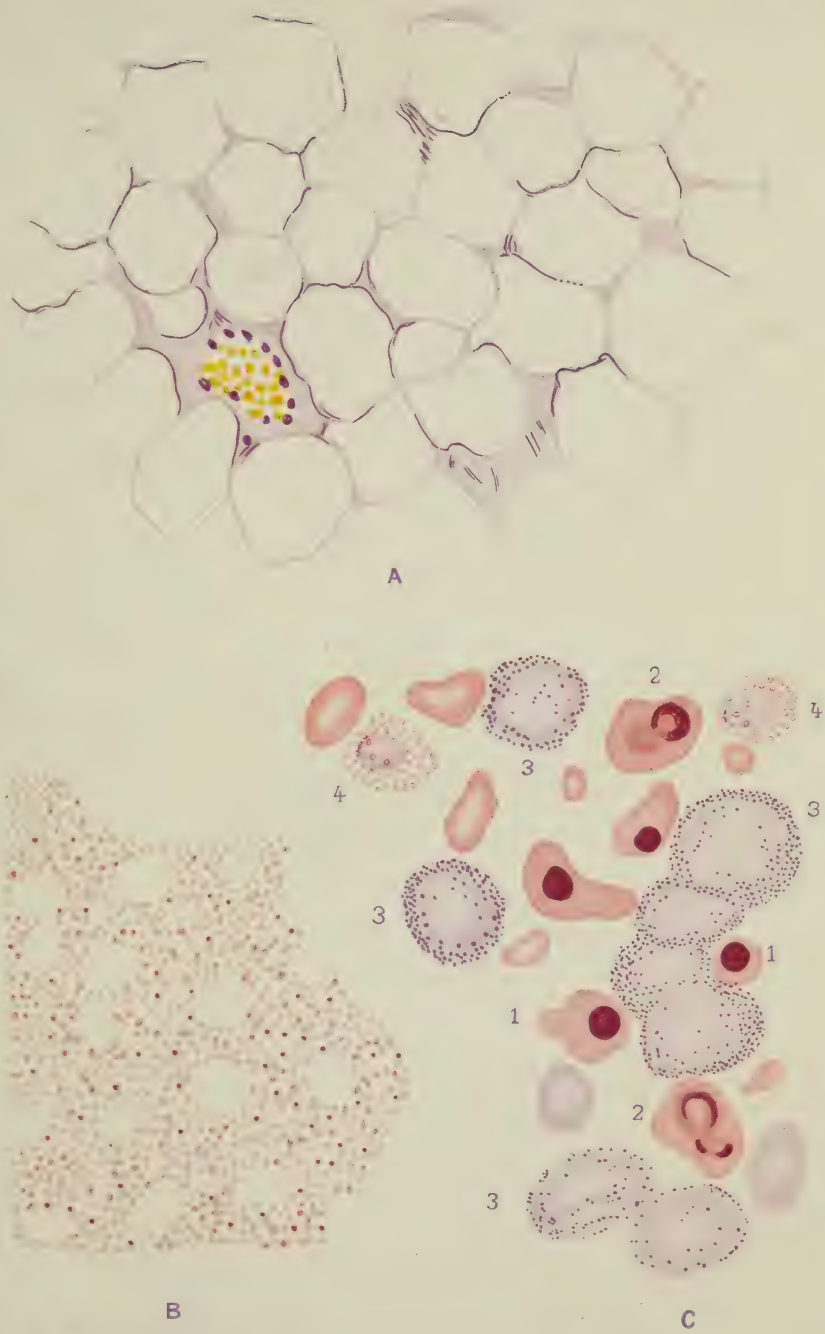
A la différence de la précédente, on constate ici une grande richesse en éléments figurés.

C) *La même coupe que B, vue à un plus fort grossissement.*

On constate l'abondance de globules rouges nucléés (1, 2) et de mononucléaires granuleux ou myélocytes neutrophiles (3) et éosinophiles (4).

Cette reviviscence anormale de la moelle osseuse se traduit par la constatation de ces éléments dans le sang (réaction myéloïde anormale du sang).

PLANCHE III.



A. Moelle osseuse normale d'un os long, vue à un faible grossissement.
B. Moelle osseuse en activité dans l'anémie pernicieuse, vue à un faible grossissement.
C. La même moelle osseuse d'anémie pernicieuse, vue à un fort grossissement.

A. Maloine et fils. Édit. *G. Deberque. Imp., Paris.*

se sont échappées les cellules adipeuses. De place en place on voit un vaisseau, et, dans les espaces intervacuolaires, de petits amas de rares cellules. Mais dans les os du crâne, dans les côtes, le sternum et le rachis, on voit les derniers vestiges de la moelle fœtale, c'est-à-dire une moelle rouge, riche en hématies, en globules rouges nucléés, en myélocytes éosinophiles, neutrophiles et basophiles.

Tantôt la régression de la moelle fœtale est plus marquée : la moelle est jaune, inactive, non seulement dans les os longs, mais même dans les os courts et les os plats. L'organisme anémié a fait appel à ses ultimes réserves et les a totalement épuisées.

Plus rarement, elle présente un type aberrant. Au lieu de renfermer les éléments qui lui sont propres, myélocytes et hématies nucléées, elle est plus ou moins riche en cellules lymphoïdes, lymphocytes, mononucléaires non granuleux, avec cependant quelques myélocytes à protoplasma basophile.

Mais, et contre toute attente chez des sujets dont le sang est si pauvre en hémoglobine et en éléments figurés, ce qu'on rencontre le plus souvent *dans tout le squelette*, c'est une moelle rouge, active, fœtale. L'examen macroscopique n'est pas suffisant, car la moelle simplement congestionnée présente le même aspect ; mais on ne trouve, à l'analyse, dans cette dernière, que les éléments de la moelle jaune avec un afflux d'hématies. Au contraire, lorsqu'il y a une reviviscence réelle, on constate, en outre des hématies, une surcharge de normoblastes, de mégaloblastes et de myélocytes granuleux. D'ailleurs cette reviviscence est tantôt totale, tantôt partielle, par îlots.

La rate s'éloigne peu de l'aspect normal. Son poids, en moyenne de 200 grammes, peut descendre à 70 grammes, monter à 300. Sa couleur lie-de-vin et sa consistance molle peuvent être conservées ; d'autres fois elle est pâle et dure. Mais l'examen histologique montre des modifications profondes. Tantôt c'est une transformation scléreuse, un épaississement de la capsule et des tractus fibreux, une diminution partielle des corpuscules et de la pulpe, une réduction des sinus, la diminution des éléments normaux, une surcharge de pigment ferrique. Tantôt, au contraire, comme dans les anémies expérimentales, elle présente une réaction myéloïde, marquée par la présence d'hématies nucléées et de leucocytes granuleux.

(1) Il faut d'abord examiner dans toute son étendue la moelle diaphysaire d'un os long, du fémur de préférence, et parfois (nous verrons dans quelles circonstances) constater ensuite l'état de la moelle dans les os courts et plats. D'autre part, on étudiera l'état de la rate et des ganglions, sans négliger l'amygdale, le thymus, l'appareil lymphoïde intestinal.

Enfin les *ganglions lymphatiques*, *l'amygdale*, le *thymus*, *l'appareil lymphoïde intestinal* sont moins touchés. Tantôt on les trouve indemnes de sclérose, avec des macrophages chargés de pigment ; tantôt sclérosés, sans pigment. Il est exceptionnel d'y trouver des myélocytes et des globules rouges nucléés.

Relations entre l'état du sang et des organes hématopoïétiques. — Quelles sont les relations entre l'état du sang et celui des organes hématopoïétiques ? En d'autres termes, jusqu'à quel point peut-on, par l'examen du sang pendant la vie, prévoir les modifications de la moelle osseuse que l'on constatera à l'autopsie ? En dehors de l'intérêt théorique qu'elle présente, cette question mérite une étude attentive, car on pourrait peut-être y trouver une règle pour le pronostic, un guide pour le traitement.

Vaquez et Aubertin considèrent que le sang donne le reflet de la moelle. Aussi décrivent-ils les trois formes suivantes d'anémie pernicieuse : la forme *plastique*, dont le sang présente de la poïkylocytose, des myélocytes, des hématies nucléées, et la moelle osseuse un hyperfonctionnement qui la ramène à l'état fœtal ; la forme *aplastique*, sans poïkylocytose, sans myélocytes, sans hématies nucléées, avec une moelle osseuse inactive et graisseuse ; enfin, la forme *métaplastique* dans laquelle la moelle, d'activité restreinte, sans myélocytes ni globules rouges nucléés, ne pourrait lancer dans le sang que des leucocytes basophiles non granuleux.

Mais on a objecté que, dans quelques observations, la moelle osseuse a été trouvée différente de ce que l'examen du sang faisait prévoir. D'autre part, il convient d'ajouter que les formes métaplastique et aplastique sont d'une extrême rareté. Il n'est donc pas suffisant qu'une anémie pernicieuse soit du type plastique pour qu'on puisse faire un pronostic favorable et compter sur une amélioration notable ; et peut-être n'a-t-on jamais constaté de rémissions dans les anémies métaplastiques ou aplastiques, simplement parce que ces formes sont exceptionnellement rencontrées.

On a d'ailleurs essayé de pousser plus loin l'analyse. Certains auteurs attachent une importance extrême au volume des globules rouges et des hématies nucléées. Leur volume est-il normal, c'est que la réaction de la moelle est normale, la réparation facile, le pronostic bon. Trouve-t-on au contraire des mégalocytes et des mégaloblastes dans le sang c'est que la réaction médullaire est d'un type aberrant, inefficace, et d'un pronostic fatal. Cette théorie soulève aussi des objections du même ordre que la précédente.

Aussi Chauffard se préoccupe-t-il moins de la présence d'une réaction myéloïde que de ses variations sous l'influence du traitement. Plus cette réaction augmente, c'est-à-dire s'élève le nombre des myélocytes et des hématies nucléées, meilleur, d'après lui, serait le pronostic.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES

Laissant de côté les lésions initiales des anémies pernicieuses symptomatiques, nous décrirons seulement celles qui paraissent être la conséquence même de l'anémie pernicieuse. Les faits, nous l'avons vu, sont parfois d'ailleurs d'interprétation difficile.

Appareil digestif. — C'est du côté de l'appareil digestif qu'ont porté les recherches les plus minutieuses. Les lésions sont fréquentes, mais non constantes, variables de nature et d'intensité.

Dans certains cas, l'*estomac* est extrêmement atrophié; il est aminci au point de présenter l'aspect d'une séreuse. La muqueuse, qui n'a pas 1 millimètre d'épaisseur, est dépourvue de plis ; elle est formée par une trame de tissu conjonctif, plus ou moins riche en éléments infiltrés, avec quelques tubes glandulaires courts, offrant le type pylorique ou muqueux. Elle est infiltrée souvent, dans sa partie superficielle surtout, de corps hyalins disséminés en grande abondance.

Mais souvent aussi les lésions sont banales : gastrite de moyenne intensité, prédominant tantôt sur les glandes, tantôt sur le tissu conjonctif, tantôt d'une façon à peu près égale sur les deux.

Enfin, l'estomac peut être trouvé sain ; on a cité des cas dans lesquels l'examen histologique de la muqueuse n'a pas permis de découvrir la moindre lésion.

Du côté de l'*intestin*, si les lésions sont fréquentes dans les cas d'anémies symptomatiques et peuvent expliquer parfois, comme dans les diarrhées chroniques et la diarrhée de Cochinchine en particulier, le développement de l'anémie pernicieuse, on ne trouve au contraire dans l'anémie pernicieuse protopathique que des lésions rares et peu marquées : on a signalé de la dégénérescence graisseuse des épithéliums, de l'atrophie glandulaire, de l'atrophie des plexus nerveux. Le plus souvent il est normal.

Le *foie* peut présenter, nous l'avons vu, des lésions en rapport avec la destruction sanguine, infiltration de pigment ferrique et macrophagie. Il est d'ordinaire augmenté de volume. Cette hyperhépatie, signalée par Gilbert et Garnier, est modérée. Elle peut être rapportée à l'exagération de la fonction antitoxique de l'organe, au réveil de son

rôle hématopoïétique, à l'accumulation de débris d'hématies. L'infiltration leucocytaire existe dans la majorité des cas. Les leucocytes envahissent les espaces portes, les espaces intertrabéculaires ; ils sont isolés le plus souvent ; parfois, comme dans un cas de Barjon et Cade, réunis en amas. On trouve généralement de la stase sanguine, avec ectasie des capillaires intralobulaires, prédominant au centre des lobules, comme dans le foie cardiaque. Quant aux cellules hépatiques, elles sont parfois légèrement stéatosées.

Appareil circulatoire. — Le cœur est généralement petit, parfois dilaté. Il présente une surcharge graisseuse assez marquée. Ses fibres musculaires sont partiellement dégénérées.

Ces lésions, que l'on trouve dans les anémies expérimentales, par intoxication chronique ou par hémorragies répétées, peuvent donc se rattacher à l'une de ces deux causes: altérations du sang ou irritation par une toxine, cause première de l'anémie.

Les vaisseaux sont exsangues, le tissu cellulaire œdématié, les parenchymes farcis de petites hémorragies.

Comme l'ont fait remarquer Ménétrier et Aubertin, Camus et Pagniez, l'inspection des muscles montre, dans les anémies graves et dans les cachexies, des différences intéressantes à noter.

Dans les anémies pernicieuses, en effet, on constate une pâleur très marquée des viscères et du myocarde, une vive rougeur des muscles striés. Il y a donc conservation ou augmentation de l'hémoglobine musculaire. Au contraire, dans la plupart des cachexies sans anémie intense, les muscles sont pâles et décolorés.

Appareil respiratoire. — Les poumons sont indemnes.

Les plèvres, comme d'ailleurs les autres séreuses, péricarde, péritoine, renferment d'ordinaire un exsudat plus ou moins abondant.

Appareil urinaire. — Les reins sont pâles.

Ils peuvent présenter tous les degrés, depuis les lésions les plus banales, dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés, atrophie légère des glomérules, sclérose diffuse. Parfois, les lésions sont plus intenses: nous avons vu qu'elles ont été, dans certains cas, considérées comme la cause indirecte de l'anémie.

Système nerveux. — Nous avons signalé les lésions des organes des sens, de la rétine en particulier; hémorragies, rétinite, œdème papillaire.

Les nerfs périphériques ne sont généralement pas touchés. C'est par

les lésions du système nerveux central que l'on peut expliquer les troubles moteurs et sensitifs que l'on a souvent constatés.

La fréquence des lésions médullaires dans l'anémie pernicieuse a fait l'objet de nombreux travaux. Leur nature est nettement définie : les cellules ganglionnaires des cornes antérieures ne sont pas touchées, mais on trouve des foyers hémorragiques dans les substances grise et blanche, surtout dans les cordons postérieurs.

Lenoble a montré que ces lésions peuvent varier depuis l'hémorragie capillaire, jusqu'aux foyers de sclérose très étendus ; qu'elles peuvent rester latentes ou provoquer des troubles nerveux graves qui permettent d'en préciser la topographie. Quant à la cause, elle n'en est pas connue.

DIAGNOSTIC

Le *diagnostic* de l'anémie pernicieuse doit se faire en deux étapes: l'une rapide, dans laquelle en élimine les affections qui présentent avec elle quelques analogies ; l'autre, plus longue et plus pénible, pour déterminer de quelle forme particulière il s'agit.

Diagnostic différentiel. — Il existe quelques affections qui ressemblent au premier abord à l'anémie pernicieuse, à la fois par l'aspect clinique et par l'état du sang.

Dans la *chlorose*, la décoloration de la peau et des muqueuses, la bouffissure de la face, les troubles gastriques, l'affaiblissement général peuvent faire songer au début d'une anémie pernicieuse. Mais l'âge et le sexe, les troubles de la menstruation, la teinte à la fois pâle et verdâtre, le sang dont la valeur globulaire est très diminuée, le nombre des hématies, souvent presque normal, au besoin l'efficacité rapide du traitement par le repos et le fer, permettent aisément de faire le diagnostic. Il existe d'ailleurs des formes anormales, *chlorose tardive* se montrant vers la trentième année, *chlorose de la ménopause, chlorose des jeunes garçons, chlorose à forme d'anémie pernicieuse:* dans cette dernière la déglobulisation elle-même peut devenir excessive. Dans ces cas, il faut un examen attentif, la connaissance précise de l'état antérieur, les examens répétés du sang qui permettent de constater des signes qui n'appartiennent pas d'ordinaire à l'anémie pernicieuse : les hématoblastes sont en grand nombre et souvent de dimensions excessives ; les globules nains dominent et le diamètre moyen est diminué ; le caillot se rétracte bien ; la valeur globulaire est très faible, et, lorsque le sang se répare, le nombre des globules s'élève beaucoup plus rapidement que la quantité d'hémoglobine ne s'accroît.

Le diagnostic avec les formes habituelles de la *leucémie* ne se pose guère. Tout au plus, trompé par l'aspect du malade et son affaiblissement progressif, pourrait-on hésiter jusqu'au moment où l'examen du sang est pratiqué. Il est des cas dans lesquels les deux affections se succèdent. Il en est d'autres avec formules sanguines associées : le nombre des globules blancs impose le diagnostic de leucémie, mais c'est surtout à la diminution des hématies qu'est due la gravité du pronostic.

Le purpura hémorragique peut présenter avec l'anémie pernicieuse de grandes analogies. La diminution du nombre des globules peut être extrême, et les éléments pourront montrer les mêmes modifications de forme, de coloration. On peut constater la présence ou l'absence d'éléments anormaux. Les hématoblastes sont rares, le caillot ne se rétracte pas ou se rétracte mal. D'autre part, nous l'avons vu, les différentes hémorragies, les taches purpuriques, les hémorragies rétiniennes ne sont pas étrangères à l'histoire de l'anémie pernicieuse; mais c'est l'évolution de la maladie qui permet de les différencier. Dans l'anémie pernicieuse, certaines hémorragies sont exceptionnelles, telles les hémorragies gingivales, l'hématémèse, l'hématurie, et, quand elles se montrent, ce n'est qu'à une période tardive de la maladie.

L'anémie des nourrissons a été décrite par Hayem, Luzet et Von Jacksch, qui lui a donné le nom d'*anémie pseudo-leucémique infantile.* Elle est caractérisée cliniquement par une anémie intense, des hémorragies multiples, le volume et la dureté de la rate, l'hypertrophie du foie. Déjà son étiologie et ses symptômes permettent de la distinguer de l'anémie pernicieuse. Mais l'examen du sang montre en outre que la déglobulisation est généralement moins intense, que l'apparition des globules géants et des globules nucléés est plus précoce, que le nombre des leucocytes est augmenté.

Dans la *splénomégalie avec anémie et myélémie de l'adulte* (von Jaksch, Weil et Clerc), l'anémie est intense, la splénomégalie considérable ; le foie peut être gros, mais il n'y a ni ictère, ni ascite ; l'évolution est assez rapide et le plus souvent fatale. En dehors du volume considérable de la rate, on pourra se baser pour le diagnostic sur le nombre généralement très *considérable* de myélocytes et d'hématies nucléées.

La confusion avec le brightisme et les affections cardio-rénales se produit parfois ; elle s'explique par le subictère qui voile la pâleur anémique, par les œdèmes, l'albuminurie, les souffles extra-cardiaques. L'examen clinique attentif, la faiblesse extrême, la torpeur cérébrale, l'examen du sang enfin lèvent les doutes.

Les *ictères hémolytiques* peuvent également, dans certains cas, offrir

avec l'anémie pernicieuse des ressemblances telles que le diagnostic en est très difficile. Qu'il s'agisse en effet de la forme congénitale ou acquise, l'ictère hémolytique s'accompagne d'un degré plus ou moins accusé d'anémie. Dans les cas habituels, la longue évolution de la maladie, la diminution considérable de la résistance globulaire, le degré modéré de déglobulisation rendent toute confusion impossible. Mais il peut arriver, qu'associée à la symptomatologie de l'ictère hémolytique, s'ajoute une anémie extrême, avec réaction myéloïde du sang, c'est-à-dire présence de myélocytes et de globules rouges nucléés. Dans ce cas, suivant la prédominance de tel ou tel signe et l'intensité de l'ictère, on considérera que l'on est en présence, soit d'une forme clinique spéciale d'anémie pernicieuse, la forme ictérique, dont nous avons déjà parlé, soit d'un ictère hémolytique à forme d'anémie pernicieuse. D'ailleurs, la démarcation entre ces deux groupes de faits est peut-être, d'après Chauffard, plus théorique que réelle, et certains cas, par conséquent, pourraient être indifféremment classés dans le premier groupe ou dans le second.

Diagnostic étiologique. — Mais ce n'est pas assez d'avoir reconnu qu'il s'agit d'une anémie pernicieuse ; il faut savoir à quelle cause la rattacher. En général, c'est plus l'enquête étiologique que les manifestations cliniques ou hématiques qui permettent ce diagnostic. Il sera d'ordinaire aisé de dépister et de rapporter à sa vraie cause les *anémies parasitaire, gravidique, tuberculeuse, syphilitique* ou *paludéenne.* L'*intoxication* lente par le gaz d'éclairage ou l'oxyde de carbone pourra être difficile à déceler. L'*anémie saturnine* est caractérisée par une prédominance toute spéciale d'hématies à granulations basophiles.

Lorsque ces différentes formes d'anémies pernicieuses symptomatiques auront été rapidement éliminées, on ne saura mettre trop de soin à découvrir si, derrière le syndrome de Biermer, ne se cache pas le début d'un *cancer de l'estomac.* Une sténose, même légère, sans symptômes cliniques très appréciables, sans vomissements, sans clapotage, mais prouvée par les tubages répétés, le matin à jeun, qui ramènent toujours quelques centimètres cubes de liquide coloré, avec *débris alimentaires,* teintés de sang ; la présence constante du sang dans les selles, non pas de grosses hémorragies avec mélæna, mais des traces de sang que seule la recherche chimique peut déceler ; l'examen du suc gastrique qui peut montrer une digestion indéfiniment prolongée ; la présence d'acide lactique; enfin l'examen radiologique permettent d'affirmer le diagnostic, et, si l'affection paraît être au début, d'imposer l'intervention.

Ajoutons d'ailleurs que, dans les cas d'anémie pernicieuse par cancer, le sang présente aussi quelques caractères particuliers : l'hyperleucocytose qui monte aisément à 15.000 ou 20.000, la polynucléose, l'abondance des hématoblastes, la rétractilité du caillot, la diminution de la valeur globulaire, le grand nombre de globules nains, contractiles et mobiles, sont autant de signes qui, bien qu'inconstants et n'ayant d'ailleurs rien de pathognomonique, doivent cependant orienter le diagnostic. Mais c'est à l'exploration attentive du tube digestif qu'il faut s'adresser pour le confirmer.

Enfin, dans les cas rares où toutes les recherches auront été infructueuses, on sera autorisé à faire le diagnostic d'*anémie pernicieuse essentielle*. Encore ne pourra-t-on considérer ce diagnostic comme rigoureusement et scientifiquement démontré qu'après en avoir fait la vérification anatomique, en constatant l'absence de toute lésion grave qui aurait pu passer cliniquement inaperçue. Nous avons vu en effet, qu'étant donné l'absence de tout signe pathognomonique de l'anémie pernicieuse essentielle, son diagnostic n'est qu'un diagnostic d'exclusion.

TRAITEMENT

Traiter la cause, quand elle est accessible, et la supprimer, si c'est possible, est évidemment la première condition du traitement de l'anémie pernicieuse. Nous n'insisterons pas sur la nécessité de faire appel immédiatement, lorsque le diagnostic causal est posé, aux tænifuges contre les parasites intestinaux, aux hémostatiques contre les hémorragies, au mercure ou à la quinine contre l'infection syphilitique ou paludéenne. Mais il est une autre cause, accessible elle aussi, et que trop souvent on hésite à attaquer : on doit avoir constamment à l'esprit, en présence d'un cas d'anémie pernicieuse d'étiologie incertaine, que le cancer de l'estomac *dès son début* peut la provoquer, que par un examen minutieux le diagnostic est possible, que par une intervention précoce la guérison peut être définitive, sans récidive. Hayem et Bensaude ont publié un cas de survie de huit ans, après l'ablation d'un cancer de l'estomac qui s'était accompagné dès le début du syndrome pur de l'anémie pernicieuse.

Le traitement rationnel d'un cas d'anémie pernicieuse, basé sur son étiologie, est loin d'être le seul. Simultanément avec lui s'il s'agit d'une anémie symptomatique, isolément s'il s'agit d'une anémie qui paraît essentielle, on doit faire appel à des méthodes thérapeutiques qui peuvent être d'une grande efficacité. Les observations commencent à être nombreuses dans lesquelles on a obtenu des améliorations inespérées,

des rémissions de plusieurs mois, parfois des guérisons définitives. Mais il faut aller vite, ne pas s'attarder trop longtemps au diagnostic étiologique, agir avec persévérance et énergie.

Le malade sera mis au repos absolu, au grand air, si c'est possible, avec une alimentation très surveillée. Suivant ses préférences et la tolérance de son estomac, on lui donnera du lait, du képhir, des œufs peu cuits, de la viande grillée ou de la viande crue pulpée, des légumes en purée, des fruits cuits. Les inhalations d'oxygène, courtes et répétées, suppléent à l'insuffisance respiratoire et peuvent avoir une efficacité momentanée. Les diurétiques lorsque l'anémie s'accompagne d'œdèmes considérables, les antiseptiques intestinaux, lorsqu'on soupçonne des fermentations intenses et la résorption des toxines, sont particulièrement indiqués (Hunter, Bourget).

Le fer et l'hémoglobine, que l'on serait tenté d'essayer tout d'abord, sont en général ici peu efficaces, à la différence de ce qui se passe dans la chlorose et dans d'autres formes d'anémie. On ne saurait s'en étonner. Les constatations anatomo-pathologiques, sur lesquelles nous avons insisté, montrent qu'il y a, en général, dans l'organisme, surabondance de ces éléments.

Aussi d'emblée faut-il avoir recours, simultanément ou successivement, à l'un des agents qui ont donné jusqu'ici le plus de succès dans les anémies pernicieuses, l'arsenic, la moelle osseuse, la radiothérapie, enfin le sérum sanguin.

Mais d'une façon générale, avant de les étudier en détail, nous devons dire que, malheureusement, il reste encore beaucoup de points obscurs à leur sujet. Sur leur mode d'action, on ne peut que faire des hypothèses. Le résultat, en présence d'un cas donné, est impossible à prévoir ; et nous ne pouvons guère donner d'indication qui permette, suivant les circonstances, de choisir tel ou tel. Cependant, en l'absence d'une médication spécifique, le nombre d'observations qui viennent démontrer, même dans les cas extrêmes, la possibilité d'amélioration, de guérison peut-être, justifie d'une façon suffisante leur emploi.

L'arsenic a été longtemps considéré comme l'agent le plus énergique contre les anémies pernicieuses, primitives ou secondaires, sans que l'on soit arrivé d'ailleurs à se mettre d'accord sur la façon dont il agit. On le donne sous forme de liqueur de Fowler, par voie stomacale ou rectale, ou de cacodylate de soude en injections sous-cutanées. On doit songer aux accidents possibles d'une névrite périphérique par une médication trop intense ou trop longtemps continuée.

La constatation d'un appauvrissement progressif du sang chez les malades atteints d'anémie pernicieuse a naturellement fait naître l'idée

d'essayer de les guérir par la *transfusion* d'une certaine quantité de sang prélevé chez un sujet sain. Cette thérapeutique a donné parfois des résultats remarquables. Mais sa technique délicate limitait autrefois son emploi. Les procédés actuellement employés en font au contraire une opération simple, dont les difficultés et les dangers se trouvent considérablement réduits : nous l'avons étudiée en détails à propos des anémies hémorragiques (voir p. 164)

Mais si la transfusion est efficace, on est cependant en droit de se demander si elle est nécessaire, et si ce mode de traitement, dans cette forme particulière d'anémie, ne pourrait pas en réalité être simplifié.

Pour répondre à cette question, il convient d'analyser son mode d'action.

La transfusion apporte au malade du sang total, c'est-à-dire des éléments figurés et du plasma.

Or ce qui manque chez lui, en apparence tout au moins, ce sont les éléments figurés, ou du moins certains d'entre eux, les globules rouges. C'est donc l'apport de globules rouges qui paraît au premier abord donner à cette thérapeutique son principal intérêt. Mais, en réalité, le malade est tellement appauvri en ces éléments, et la quantité de sang transfusé est si minime relativement à la masse totale de son sang (quelques centaines de grammes pour 4 à 6 litres) qu'il est facile de se rendre compte que ces éléments, même s'ils restaient en totalité dans sa circulation, ne l'enrichiraient que très faiblement.

De telle sorte que, quand une transfusion est efficace dans un cas d'anémie pernicieuse (car il peut en être différemment dans les anémies aiguës hémorragiques), on est en droit de se demander si ce n'est pas bien plus à l'apport de sérum qu'à l'apport de globules qu'elle doit son efficacité.

Nous sommes ainsi ramenés à une thérapeutique plus simple, la sérothérapie. Disons immédiatement que les documents manquent encore pour comparer l'efficacité de l'une et de l'autre : des observations plus nombreuses, des essais alternatifs permettront de se prononcer.

La sérothérapie, c'est-à-dire l'emploi du sérum sanguin dans les anémies graves, est de date plus récente que celui de la transfusion. Différents sérums ont été proposés. On a employé, avec des succès passagers ou durables, le *sérum antidiphtérique*, le *sérum humain normal.*

Carnot et Mlle Deflandre considèrent que le sérum renferme une substance, l'hémopoïétine, qui provoque l'hématopoïèse et contrebalance la destruction des hématies. De leurs recherches, ils ont conclu que cette substance, qui existe déjà à l'état normal, est plus abondante chez les animaux, préalablement saignés, quand ils sont en crise de

régénération. Ce serait donc avec le sérum recueilli dans de telles conditions que l'on aurait le plus de chance de réveiller ou de surexciter l'hématopoïèse des malades atteints d'anémie pernicieuse, chez qui se manifeste par conséquent l'insuffisance absolue ou relative de cette fonction.

Ces injections de sérum se font intra-veineuses ou sous-cutanées.

Quant à l'*opothérapie médullaire*, on peut la réaliser avec les extraits glycérinés ou les extraits injectables. Mais il est bien préférable, quand on peut le faire, de donner de la moelle osseuse fraîche, moelle de veau plutôt que moelle de bœuf, que le malade prend crue, coupée ou écrasée dans un peu de bouillon tiède, à la dose de 50 à 100 grammes par jour. Agit-elle en stimulant l'hématopoïèse, en remplaçant une fonction disparue, ou comme antitoxique ? Ces trois hypothèses ont été faites. Mais la question de son mode d'action n'est pas tranchée, pas plus d'ailleurs qu'on ne connaît le moyen de prévoir, en présence d'un cas donné, quelle sera son efficacité. Ménétrier, Aubertin et Bloch estiment qu'elle est d'autant plus efficace que la réaction myéloïde spontanée du sang est elle-même plus marquée; mais on a publié des observations qui cadrent mal avec cette théorie. En tout cas, on peut du moins affirmer cette notion pratique, qu'elle agit parfois dans des cas où toute autre thérapeutique avait échoué.

Dans les cas pour lesquels l'enquête étiologique ou les examens hématologiques permettront de penser que le développement de l'anémie est dû à la présence d'hémolysines, on pourra employer la *cholestérine* à la dose de 1 à 2 grammes par jour. Ce traitement semble avoir parfois donné de bons résultats.

L'emploi de la *radiothérapie*, conseillé par Vaquez, Rénon, Tixier, etc., est une méthode d'exception, mais qui semble pouvoir donner quelques succès. Elle doit être employée, non pas à doses massives, car elles ont une action destructive, mais à doses modérées, dont l'action est au contraire d'exciter la reviviscence médullaire. Les irradiations sont faites sur les extrémités osseuses, surtout au niveau des genoux, des régions tibio-tarsienne et tarsienne, des épaules, des coudes et du sternum. La filtration a une très grande importance, d'autant plus que les rayons peu pénétrants ou demi-pénétrants sont arrêtés par la coque osseuse, et par suite sans action utile, alors qu'ils ont certainement une action nocive sur la peau.

Pour instituer ce traitement et juger de son efficacité, Vaquez et Aubertin conseillent de faire des examens répétés de sang. L'augmentation du nombre des polynucléaires, des myélocytes et des globules rouges nucléés est le signe d'une réaction favorable, et qui fait prévoir

une amélioration. Si cette réaction ne se produit pas ou est insignifiante, on n'a rien à attendre de ce mode de traitement, et le pronostic de toute façon doit être très réservé.

En résumé cette notion générale se dégage des recherches et des faits publiés jusqu'ici, qu'en présence d'un cas d'anémie pernicieuse, on doit supprimer la cause quand on peut le faire, placer le malade dans les meilleures conditions hygiéniques, puis immédiatement le soumettre au traitement par l'arsenic, la moelle osseuse, le sérum ou la radiothérapie ; et c'est moins dans des notions théoriques que dans la constatation des résultats obtenus que l'on cherchera les raisons d'abandonner ou de poursuivre l'emploi de l'un d'eux.

Ajoutons enfin que, dans quelques cas, la splénectomie a donné une guérison définitive.

CHAPITRE IV

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU NOMBRE DES LEUCOCYTES ET DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

Par E. Agasse-Lafont.

Les variations pathologiques des globules blancs, concernant d'une part leur nombre global, d'autre part la proportion de leurs différentes variétés, sont souvent associées de façons diverses. Ainsi se trouvent créés un certain nombre de symptômes ou même de syndromes hématologiques.

Tantôt il n'y a là qu'un élément pour ainsi dire surajouté à la symptomatologie générale d'une maladie. Tantôt au contraire cet élément est capital, au point d'être nécessaire et suffisant pour établir le diagnostic de la maladie avec certitude : c'est à ce fait que tout un groupe d'affections doivent leur nom, les leucémies.

Nous allons envisager successivement ces deux groupes, en réservant tout ce qui concerne les leucémies, étant donnée leur importance, pour un chapitre spécial.

1° VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU NOMBRE TOTAL

Les variations pathologiques du nombre total des globules blancs peuvent être pratiquement rapportées à trois types :

Diminutions ou *leucopénies ;*

Augmentations moyennes ou *leucocytoses ;*

Augmentations énormes ou *leucémies.*

LEUCOPÉNIES

Définition — Que faut-il entendre par leucopénie ?

Le chiffre normal des globules blancs n'est pas rigoureusement fixe. Il présente des variations. C'est ainsi que l'abaissement de ce chiffre entre 6.000 et 5.000 peut être purement physiologique, et il n'y a aucune déduction à en tirer au point de vue d'un diagnostic.

Mais lorsque le nombre n'atteint pas 5.000, et surtout si cette constatation est faite dans plusieurs examens successifs, on est en droit de parler de leucopénie et d'en chercher la cause morbide.

A plus forte raison, d'ailleurs, quand l'abaissement est plus considérable encore. On peut en effet trouver 3.000, 2.000 et même seulement 1.000 G. B. par millimètre cube : le sang ne renferme, on le voit, dans ces cas extrêmes, que le 1/6 du taux normal de leucocytes, un G. B. par conséquent pour 5.000 G. R. En examinant une préparation de ce sang, il faut explorer un grand nombre de champs du microscope avant de trouver un seul leucocyte.

Leucopénie dans les affections aiguës. — La leucopénie est rare dans les affections aiguës ; aussi acquiert-elle une grande importance pour le diagnostic des maladies dans lesquelles on l'a constatée.

Passons rapidement sur la rougeole et le paludisme aigu. Dans la *rougeole*, les constatations faites par les différents observateurs sont assez discordantes ; il n'y aurait en tout cas qu'une leucopénie tardive et peu marquée. Quant au *paludisme*, dans sa forme aiguë, s'il y a généralement de la leucopénie avant l'accès, on trouve au contraire une augmentation des globules blancs dans le cours de l'accès ou immédiatement après.

Par contre, la leucopénie est des plus nettes dans deux affections aiguës, la fièvre typhoïde et la fièvre méditerranéenne.

Dans la *fièvre typhoïde*, la leucopénie est d'abord modérée au cours de la première semaine ; elle s'accentue dans la deuxième et la troisième, et peut tomber à 1.000 ; elle disparaît peu à peu au moment de la convalescence. D'ailleurs, elle cesse rapidement et fait place à une augmentation des globules blancs, nous le verrons, lorsque surviennent certaines complications.

Dans la *fièvre méditerranéenne*, la leucopénie, semblable à celle de la fièvre typhoïde, facilite encore la confusion fréquente entre ces deux maladies.

Il peut arriver aussi que l'on constate de la leucopénie dans certaines

affections à allure typhique, dont il n'est pas toujours possible, même par les recherches les plus attentives (séro-diagnostic, ensemencement du sang, etc.), de découvrir l'agent pathogène.

Leucopénie dans les affections chroniques. — Quant aux affections chroniques, la leucopénie est de règle dans le *paludisme chronique*, et dans quelques formes de *splénomégalie*.

Signalons enfin, — fait paradoxal en apparence, — la leucopénie dans l'évolution des *leucémies;* elle peut s'y montrer, nous le verrons, sous l'influence d'un traitement intensif, et surtout prolongé, par la radiothérapie.

AUGMENTATIONS MOYENNES OU LEUCOCYTOSES

Définition. — Cette augmentation, relativement modérée par rapport aux leucémies, est un phénomène assez banal.

Elle commence à environ 10.000 G. B., peut monter facilement à 20.000 et 30.000. Elle atteint 50 et 100.000 dans des cas exceptionnels.

Etat normal. Leucocytose digestive. — Avant de lui attribuer une cause pathologique, on devra songer à ce que l'on a désigné sous le nom de *leucocytose digestive*. Après le repas et pendant les quelques heures de la digestion, le nombre des G. B. monte facilement à 8.000 et 10.000 chez tout individu normal. D'où ce précepte, essentiel, de faire l'examen du sang à jeun, surtout si c'est le nombre des G. B. qu'il est important de connaître.

Récemment Brodin et Saint-Girons ont repris cette étude des variations leucocytaires digestives et ont apporté les précisions que voici.

Chez le sujet normal, la digestion s'accompagne constamment de modifications de l'équilibre leucocytaire, portant sur le nombre des globules blancs et la proportion des polynucléaires.

Le nombre des leucocytes s'abaisse au début, s'élève ensuite et présente deux maxima : l'un deux à trois heures après le repas, l'autre de quatre à six heures après.

La proportion des polynucléaires suit une marche à peu près parallèle à celle du nombre des leucocytes.

Les modifications de l'équilibre leucocytaire varient avec chaque individu et surtout avec la nature de l'alimentation. Peu marquées avec un régime végétarien, elles sont surtout intenses avec une alimentation carnée.

Elles ne sont pas dues, par conséquent, au travail digestif, mais au passage dans le sang des produi s ingérés.

Leucocytose dans les affections aiguës. — En dehors de ce fait, la leucocytose appartient à la plupart des *infections aiguës.* On peut donc dire que sa constatation n'a guère qu'un intérêt négatif : c'est quand elle n'existe pas, chez un fébricitant, que son absence inattendue facilite le diagnostic, en orientant vers les rares affections aiguës qui s'accompagnent de leucopénie (voir p. 200).

Il est un cas cependant dans lequel la constatation offre un grand intérêt : dans les *suppurations.* Elle est ici très abondante, elle monte facilement à 40 et 50.000. Elle permet ainsi d'affirmer une suppuration profonde que l'on ne faisait que soupçonner.

D'autre part, quand la leucocytose se montre chez un malade qui doit avoir de la leucopénie, par exemple chez un typhique, on peut à coup sûr affirmer chez lui l'apparition d'une complication, et probablement d'une complication suppurée (abcès profond, angiocholite, phlegmon périnéphrétique, ostéomyélite, otite, etc.).

Leucocytose dans les affections chroniques. — Elle appartient enfin à la plupart des infections chroniques, *tuberculose, suppurations chroniques* et aux *cancers.*

2° VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

A priori, on doit s'attendre à trouver, à l'état pathologique, des modifications de la formule dans trois sens différents :

Augmentation proportionnelle des mononucléaires, ou *mononucléoses ;*

Augmentation proportionnelle des polynucléaires, ou *polynucléose ;*

Augmentation proportionnelle des éosinophiles, ou *éosinophilie.*

POLYNUCLÉOSE.

Définition. Etat normal. — La polynucléose est un phénomène assez banal. Elle coïncide généralement avec la leucocytose, mais pas toujours, car il peut y avoir leucocytose et mononucléose associées (variole,certains cancers, etc.). Le fait inverse est plus rare : la

polynucléose n'existe guère sans un degré de leucocytose plus ou moins accentuée.

La polynucléose commence lorsque le nombre des polynucléaires monte à 72 ou 75 p. 100. Elle peut être plus intense : on trouve parfois 95 p. 100 et même plus.

Il existe une polynucléose physiologique, d'origine digestive, généralement modérée.

Etats pathologiques. — La polynucléose se montre dans la plupart des *infections aiguës, pneumonies, érysipèle,* etc.

Elle est fréquente dans les infections chroniques, la *tuberculose* et dans les *cancers.*

C'est dans les *suppurations,* surtout aiguës, qu'elle atteint son degré le plus élevé : une polynucléose de 90 à 95 p. 100 permet d'affirmer presque à coup sûr la présence de pus.

Dans la *fièvre typhoïde,* lorsque de la polynucléose apparaît, on peut en tirer la même conclusion que de la leucocytose qui lui est alors associée ; c'est que la typhoïde s'est compliquée, et probablement d'une manifestation suppurée.

MONONUCLÉOSE

Définition. — La mononucléose commence chez l'adulte aux environs de 40 p. 100. Elle peut être considérable. Il n'est pas rare de trouver une formule inversée : au lieu de 1 mononucléaire pour 2 polynucléaires, on peut rencontrer 2 mononucléaires pour 1 polynucléaire, et même plus.

Nous verrons que dans une affection, une seule, on a jusqu'à 99 p. 100 de mononucléaires.

Etats pathologiques. — Trouve-t-on de la mononucléose avec de la leucopénie chez un malade qui a une fièvre élevée, on doit penser à la *fièvre typhoïde* ou à la *fièvre méditerranéenne.*

La mononucléose est-elle accompagnée de leucocytose et de myélocytose (voir p. 26), avec G. R. nucléés (voir p. 18). ce sont les caractères de la variole. Et, dès la période d'invasion, avant toute certitude clinique, ces caractères très spéciaux du sang permettent d'affirmer le diagnostic.

En dehors de ces trois affections, la mononucléose peut encore se rencontrer dans ces *infections aiguës mal déterminées,* assez semblables

à la fièvre typhoïde, et dont nous avons déjà parlé à propos des leucopénies (p. 200).

S'agit-il d'une affection chronique, si la mononucléose est légère, 40, 50, 60 p. 100, on peut avoir à faire à du *paludisme chronique*, à une *intoxication* chronique (plomb, benzine, mercure, etc.), et parfois à un cancer.

Mais si l'on trouve une mononucléose très marquée, atteignant 90, 95, 99 pour 100, un seul diagnostic est possible, c'est celui de leucémie.

ÉOSINOPHILIE

Définition. — L'éosinophilie se montre à des degrés variables. On peut dire qu'elle existe déjà lorsque le nombre des éosinophiles est, *chez l'adulte*, de 4 à 5 p. 100, *chez l'enfant* de 8 à 9 p. 100. Elle peut être considérable : nous avons trouvé jusqu'à 60 éosinophiles pour 100 G. B.

L'éosinophilie est un caractère facile à reconnaître. Quand on a bien vu une fois un éosinophile, surtout dans une préparation colorée à l'hématéine-éosine, on ne s'y trompe plus. Ces granulations relativement volumineuses, franchement rouges, rondes, égales, bien distinctes les unes des autres, ne peuvent être confondues avec rien d'autre. Quand on doute, quand on voit un polynucléaire dont le protoplasma a une coloration rouge, mais diffuse, à granulations à peine visibles, inégales, on peut affirmer sans crainte de se tromper que c'est là un polynucléaire neutrophile, dont le protoplasma est trop coloré par l'éosine : ce n'est pas d'un éosinophile qu'il s'agit.

Etats pathologiques. — Si l'on trouve chez un malade de l'éosinophilie, on doit penser d'abord au *parasitisme*.

Les *parasites intestinaux*, ankylostomes, oxyures, amibe dysentérique, etc., donnent en général, mais pas toujours, une éosinophilie plus ou moins élevée.

Ce ne sont pas d'ailleurs seulement les parasites intestinaux qui la provoquent. L'éosinophilie appartient aussi aux affections parasitaires du tissu conjonctif et des vaisseaux, *bitharziose*, *filariose*, etc., à la *trichine*, à la *ladrerie*. Dans ce groupe, il convient d'attacher une importance particulière à l'éosinophilie provoquée par la *filaria loa*, dont l'adulte vit et se déplace dans le tissu conjonctif : l'éosinophilie atteint et dépasse souvent 40 p. 100.

Il y a enfin une affection parasitaire qui mérite une mention spéciale :

le *kyste hydatique*, quelle que soit sa localisation, foie, rate, poumon, etc., est presque constamment accompagné d'éosinophilie. Dans le cas de diagnostic douteux, la présence ou au contraire l'absence d'éosinophilie constitue un argument important pour faire une intervention ou pour s'en abstenir. D'ailleurs, il existe un autre moyen de diagnostic plus probant encore, la *fixation du complément ;* mais c'est une recherche d'une technique plus compliquée, et qui peut donner une réponse négative, alors cependant qu'il s'agit bien d'un kyste hydatique : ce fait est rare, il faut le reconnaître, mais suffit pour que la recherche de l'éosinophilie soit conservée au nombre des moyens de diagnostic du hyste hydatique.

En dehors du parasitisme, l'éosinophilie se montre dans quelques autres cas.

Dans la *leucémie myéloïde*, l'éosinophilie est généralement considérable. D'ailleurs l'augmentation énorme du nombre des G. B., avant toute autre constatation, a déjà pour ainsi dire imposé le diagnostic.

Dans certaines *intoxications:* en effet, chez les ouvriers professionnellement et chroniquement intoxiqués par la benzine, nous avons trouvé une éosinophilie précoce, presque constante, modérée, stationnaire, et qui cesse quand le sujet n'est plus exposé à l'intoxication. (Agasse-Lafont et Heim, Congrès international des maladies professionnelles, Bruxelles, septembre 1910; et Académie de médecine, 28 février 1911.)

Certaines *affections cutanées* s'accompagnent d'éosinophilie. Elle est fréquente dans la *sporotrichose.*

On la rencontre enfin dans des cas rares ou des circonstances très particulières : dans les *maladies de la moelle osseuse* ou *de la rate*, dans la *convalescence* de la plupart des maladies infectieuses, dans les *adénomes de la prostate* (Legueu et Morel).

Parfois même chez des *sujets normaux :* encore peut-on se demander s'il n'existe pas chez eux quelque cause insoupçonnée, telle que la présence de parasites intestinaux.

CHAPITRE V

LEUCÉMIES ET SYNDROMES PARALEUCÉMIQUES

Par E. Agasse-Lafont

NOTIONS PRÉLIMINAIRES.

Les affections que nous réunissons dans ce chapitre ont, comme symptôme le plus caractéristique, et pour ainsi dire pathognomonique, puisqu'il est à l'origine du nom qui leur a été donné, une augmentation énorme du nombre des leucocytes dans le sang.

C'est à Bennett et Virchow que revient le mérite d'avoir, à quelques semaines d'intervalle, en 1845, signalé ce symptôme, le premier indiquant que la mort survenait dans ce cas « par accumulation de matière purulente dans le sang », le second reconnaissant que cette matière purulente était constituée par des leucocytes, et proposant plus tard, pour affirmer ce caractère, le nom de *leucémie.*

Mais cette leucocytose sanguine n'est pas l'élément fondamental : elle est précédée et expliquée par l'hyperplasie de l'appareil hématopoïétique, hyperplasie reconnue anatomiquement et aussi cliniquement, en particulier en ce qui concerne la rate et les ganglions.

Il en résulte que les leucémies, dans leurs formes typiques, sont caractérisées à la fois par des symptômes hématologiques et cliniques. De telle sorte que la nature variable de ces symptômes, leur mode d'association, et aussi l'évolution plus ou moins rapide de la maladie ont permis de reconnaître trois formes bien individualisées, et que nous décrirons successivement :

Le *leucémie chronique myéloïde ;*

La *leucémie chronique lymphoïde ;*

La *leucémie aiguë.*

Les notions de *thérapeutique* qui les concernent, présentant beaucoup de points communs, seront envisagées ensuite en un paragraphe spécial.

Mais, à côté de ces formes typiques, il existe des états morbides se rapprochant des précédents par certains caractères, et s'en écartant par d'autres : ils présentent par exemple, soit les symptômes cliniques, soit les symptômes hématologiques seuls, ou encore, ils associent les uns et les autres, sous une forme anormale ou atténuée. Ces états, de dénomination et de classification difficiles, dont la description soulève des difficultés et des controverses, nous les étudierons en dernier lieu, sous le nom de *syndromes paraleucémiques*. Nous considérons en effet que l'essentiel, dans un ouvrage de ce genre, est d'en donner un résumé clinique facile à saisir, plutôt qu'une classification complexe et d'ailleurs sujette à révision, puisque, de ces syndromes, aussi bien que des syndromes leucémiques typiques, la pathogénie nous est encore totalement ignorée.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

La leucémie myéloïde est essentiellement caractérisée par une atteinte plus ou moins profonde de l'état général, une hypertrophie considérable de la rate, une augmentation énorme du nombre des globules blancs, avec de profondes modifications de la formule leucocytaire.

Etiologie et pathogénie. — La leucémie myéloïde est assez fréquente : de toutes les formes de leucémie, c'est celle qui est le plus habituellement rencontrée ; mais elle est souvent méconnue par les médecins qui n'ont pas la pratique des examens hématologiques. Nous verrons en effet que, dans sa période de début, les symptômes cliniques passent souvent inaperçus. Et, dans la phase de cachexie, ces malades sont parfois considérés comme atteints de tuberculose ou de cancer, et peuvent ainsi mourir sans que le diagnostic exact soit posé.

Cette affection se montre beaucoup plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Elle atteint surtout l'âge adulte, de 30 à 50 ans. Elle est rare chez le vieillard, et exceptionnelle au-dessous de 20 ans.

Dans l'étude des manifestations morbides qui ont précédé l'éclosion de la maladie, on a relevé un certain nombre de faits qui pourraient prédisposer à cette affection. Mais il ne s'agit que d'hypothèses encore mal étayées.

Certains malades sont en même temps atteints de tuberculose et

de leucémie : mais on peut se demander si la tuberculose était préexistante, ou si ce n'est pas la cachexie leucémique qui a favorisé son développement. En tout cas, même quand il est démontré que la tuberculose existait auparavant, rien ne prouve qu'elle doive être considérée (théorie parfois défendue) comme la cause probable de la leucémie.

Chez d'autres on a signalé la syphilis acquise ou héréditaire.

Ménétrier et Aubertin insistent sur la fréquence du paludisme dans les antécédents de ces malades ; d'autres auteurs sur celle des troubles intestinaux.

Signalons que les malades font parfois remonter le début de leur affection à un traumatisme de la région splénique. Mais la question se pose alors de savoir si le traumatisme a précédé la splénomégalie, ou s'il a simplement attiré l'attention sur une hypertrophie splénique qui existait déjà.

Quant à sa *pathogénie*, elle est indéterminée, comme celle d'ailleurs des autres formes de leucémie : des recherches ultérieures n'ont pas confirmé le rôle de certains microbes, cocci, bacilles, ou de protozoaires, en lesquels on avait cru reconnaître les agents pathogènes de ces maladies.

Symptômes. — La leucémie myéloïde débute d'une façon insidieuse. Lorsque l'affection est reconnue, il est presque toujours impossible d'en déterminer le *début;* on se trouve en effet généralement alors en présence d'une symptomatologie complète, et l'interrogatoire du malade permet le plus souvent de supposer que son affection évolue depuis des semaines et des mois, peut-être même des années.

Le premier symptôme, qui attire l'attention et provoque l'examen complet qui doit conduire au diagnostic, varie suivant les circonstances.

Tantôt on est en présence d'un malade qui se plaint d'un état général défectueux : il se fatigue plus facilement qu'à l'état normal; il s'anémie, il maigrit parfois ; mais il ne peut déterminer ni la cause, ni la localisation de son mal. Souvent il a été l'objet de plusieurs examens médicaux plus ou moins rapides : son cœur et ses poumons ont été explorés, ses urines examinées, et la même incertitude persiste.

Tantôt c'est une sensation de gêne, de pesanteur, ou même de douleur véritable dans le côté gauche, qui provoque une exploration attentive de la cage thoracique, puis de l'abdomen.

Tantôt enfin c'est à l'occasion d'un examen gastrique, ou d'un examen de sang, ou parce que le malade a lui-même remarqué la présence

d'une tuméfaction dans le flanc gauche, qu'une leucémie myéloïde est soupçonnée.

Quoi qu'il en soit, à la période d'état et dans sa forme typique, l'affection présente des symptômes qu'il convient d'analyser en détails.

Symptômes spléniques. — La rate est augmentée de volume et dans des proportions considérables : au lieu de 150 à 200 grammes, qui est son poids normal, elle peut atteindre plusieurs kilos. C'est une hypertrophie régulière, qui lui laisse sa forme étalée et aplatie, sans bosselures ni nodosités.

Il en résulte que, tandis qu'à l'état normal la rate est cachée sous les fausses côtes, qu'elle n'est pas perceptible à la palpation et l'est à peine à la percussion, on découvre au contraire, dans le cas de leucémie myéloïde, une masse volumineuse, aisément accessible aux moyens d'exploration.

Cette masse a généralement la forme d'un ovale, dont le grand axe est dirigé en bas et à droite. Ses limites sont faciles à apprécier par la percussion et par la palpation. Elle a de 20 à 30 centimètres dans le sens longitudinal et de 15 à 20 dans le sens transversal. Elle occupe l'hypochondre et le flanc gauches, atteint ou dépasse la ligne médiane. Ses dimensions d'ailleurs peuvent être beaucoup plus considérables : elle atteint alors la fosse iliaque gauche et occupe une grande partie du côté droit.

C'est une tumeur étalée, aplatie, plus aisément perceptible à la palpation qu'à la vue.

Elle offre une sensation de résistance nette, mais de dureté variable. Elle est régulière et lisse ; elle ne présente ni saillies, ni bosselures, ni nodosités.

On la sent enfin tout à fait superficielle, recouvrant l'estomac et l'intestin, que l'on fasse cet examen soit directement, soit après insufflation de ces organes.

Cette masse n'est pas ou est peu douloureuse à la palpation. Son développement n'entraîne pas d'autre part de douleurs spontanées vives: tout au plus le malade se plaint-il d'une sensation de gêne ou de pesanteur à ce niveau, surtout après les repas ou sous l'influence de la fatigue. Il peut d'ailleurs présenter aussi des douleurs plus marquées au niveau de la base du thorax du côté gauche, douleur qui paraissent dues, comme nous le verrons, non à la splénomégalie même, mais à de la pleurite concomitante.

Autres symptômes. — A côté de ce symptôme clinique essentiel, la splénomégalie, il en est d'autres de fréquence et d'importance variables, dont il convient de dire quelques mots.

Puisqu'il s'agit d'une maladie du sang dans laquelle la rate se trouve si profondément modifiée, il faut se demander tout d'abord quelles sont les manifestations cliniques du côté des tissus hématopoïétiques, ganglions et moelle osseuse.

En ce qui concerne l'appareil lymphatique, on doit noter une différence essentielle avec la leucémie lymphoïde : il y a généralement absence d'hypertrophies ganglionnaires, même à une phase avancée de la maladie. Dans certains cas, cependant, une hypertrophie très discrète ou d'intensité moyenne peut être constatée, en particulier aux aines, aux aisselles ou au cou. Exceptionnellement enfin des adénopathies volumineuses peuvent se montrer dans des formes à marche rapide, ou à la phase terminale de la maladie.

On a signalé d'autre part des douleurs dans les membres, en particulier au niveau des épiphyses des os longs, et qui paraissent en relation avec la reviviscence de la moelle osseuse et sa congestion.

Les troubles digestifs sont en général peu marqués. La digestion cependant peut être plus ou moins gênée par le fait de la compression due à la tumeur splénique. Il y a parfois de la diarrhée, qui peut être exceptionnellement sous la dépendance de myélomes intestinaux.

Le foie est presque constamment hypertrophié, et même d'une façon notable, au point que l'on a pu décrire cette affection sous le nom de leucémie spléno-hépatique. Cette hypertrophie d'ailleurs est régulière, sans induration ni nodosités, et ne s'accompagne ni d'ascite, ni d'ictère.

Les troubles cardio-vasculaires sont peu marqués, jusqu'à une période assez avancée de la maladie (dyspnée d'effort, œdèmes, etc.).

Les lésions rénales ne sont pas rares, et l'albuminurie peut être abondante. L'excrétion d'acide urique peut être très augmentée, sous forme de crises, en rapport avec la destruction leucocytaire spontanée ou provoquée par une intervention thérapeutique.

Le *système nerveux* est généralement indemne ; il peut se produire cependant des douleurs vives et persistantes de localisation variable, symptomatiques d'une *névrite*. On a décrit également de la *surdité* et de la *rétinite* dues au même processus.

L'état général est plus ou moins profondément atteint : on constate de l'anémie, de la fièvre parfois, de l'amaigrissement, de l'aménorrhée ou des ménorrhagies.

Complications. — Différentes complications peuvent se produire.

Les *infections aiguës* (pneumonie, grippe, typhoïde, septicémies, etc.) sont particulièrement graves chez les leucémiques.

La *tuberculose*, aiguë ou chronique, est assez fréquente chez eux. On constate souvent un *épanchement pleural* du côté gauche, sans doute en rapport avec une poussée de périsplénite, et qui est parfois le premier signe attirant l'attention sur la maladie.

Les *hémorragies* sont assez rares (hématomes sous-cutanés, hémorragies cérébrales, etc.).

La *phlébite leucémique*, qui évolue avec les caractères de la phlegmatia alba dolens, est le plus souvent une simple thrombose, sans lésions des parois vasculaires.

Signalons enfin la possibilité de la *rupture de la rate*, qui a été exceptionnellement constatée.

Évolution. Durée. Terminaison. — L'affection, dont nous avons signalé le début lent et insidieux, suit une marche chronique, et dure en moyenne de 2 à 4 années. Tantôt son évolution est régulièrement progressive. Tantôt elle paraît enrayée, soit spontanément, soit le plus souvent par le fait d'une intervention thérapeutique.

De toute façon, la mort survient, soit par le fait de la cachexie, soit par celui d'une des complications que nous avons énumérées.

État du sang. — Si l'examen hématologique n'a pas précédé la découverte de la splénomégalie, il est nécessaire, en présence des symptômes spléniques que nous venons de décrire, de faire un examen de sang : là se trouve, facilement et avec une certitude absolue, la clef du diagnostic.

Le sang de la leucémie myéloïde présente en effet, même pour le clinicien qui n'a que peu l'habitude des recherches hématologiques, des caractères auxquels il est impossible de se tromper.

Le plus simple, pour les découvrir, est de préparer quelques lames de sang sec, obtenues par simple piqûre du doigt, et d'examiner ces lames au microscope.

Toute coloration est bonne : celle à l'hématéine-éosine met parfaitement en lumière les caractères utiles au diagnostic.

Pour reconnaître ces caractères, il suffit de noter au préalable que les deux signes suivants sont les signes hématologiques cardinaux de la leucémie myéloïde :

1° *Augmentation énorme du nombre des globules blancs ;*

2° *Présence, en grande abondance, d'éléments qui, à l'état normal, restent cantonnés dans la moelle osseuse,* en particulier myélocytes éosinophiles, neutrophiles, basophiles, et globules rouges à noyaux de différentes variétés.

Ces deux symptômes sont aisés à reconnaître sur une lame de sang. En effet le nombre total des globules blancs est habituellement de plusieurs centaines de mille, au lieu de 6 à 8.000, qui est le chiffre normal.

Il en résulte que l'on voit sur la lame 50 à 100 fois plus de globules blancs qu'à l'état normal, et c'est un fait qui frappe immédiatement l'observateur même le moins renseigné Ces éléments, au lieu d'être rares, isolés comme dans le sang normal, sont visibles en très grand nombre dans chaque champ microscopique, rapprochés les uns des autres, formant souvent de véritables amas. D'autre part, si on considère le nombre des globules blancs non pas en lui-même, mais comparé au nombre des gl bules rouges, on constate aisément aussi que le rapport normal n'existe plus. Ce rapport est, nous l'avons vu, d'environ 1 globule blanc pour 800 globules rouges. La proportion est ici complètement changée : on trouve 1 globule blanc pour 20 globules rouges, parfois 1 pour 10, parfois plus encore.

En out e, l'aspect des éléments figurés est aussi caractéristique que leurs variations de nombre : la préparation fourmille d'éléments à granulations éosinophiles, de globules rouges à noyaux et de grands éléments mononucléés, de types divers et différents de ceux du sang normal.

Telles sont les constatations habituelles et immédiates qui, en dehors de tout renseignement clinique, mais surtout quand elles suivent la constatation d'une splénomégalie, imposent pour ainsi dire avec une certitude absolue, le diagnostic de leucémie myéloïde.

Mais il convient que nous précisions ces caractères hématologiques et que nous en indiquions les variations possibles, en particulier pour permettre de les reconnaître, même quand ils se présentent sous la forme de symptômes plus atténués.

Globules blancs. — *Nombre total.* — Le chiffre habituel, de 200.000 à 500.000, peut être dépassé, atteindre 1 million et même au delà.

Par contre, il peut être moindre, 100.000, 50.000 et moins encore.

Il convient d'ailleurs de savoir qu'il peut y avoir des variations considérables d'un jour à l'autre, sans cause appréciable.

D'autre part sous l'influence d'une maladie aiguë intercurrente, on peut voir brusquement le nombre des globules blancs tomber au taux normal : il y a là, pour l'observateur non prévenu une cause d'erreur possible, qu'il convient de noter. D'ailleurs, l'affection aiguë une fois guérie, le nombre des globules remonte à son taux antérieur.

De même nous verrons que le traitement radiothérapique entraîne une diminution progressive, qui peut aller jusqu'à la leucopénie.

PLANCHE IV.

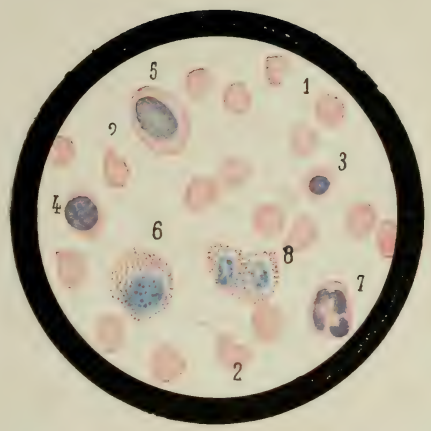


FIG. 1. — Sang de leucémie myéloïde.
(Hématéine-éosine).
1. G. R. normal. 2. Poïkilocytes. 3. 4. G. R. nucléés. 5. Mononucléaire normal. 6, Myélocyte éosinophile. 7. Polynucléaire neutrophile. 8. Polynucléaire éosinophile.

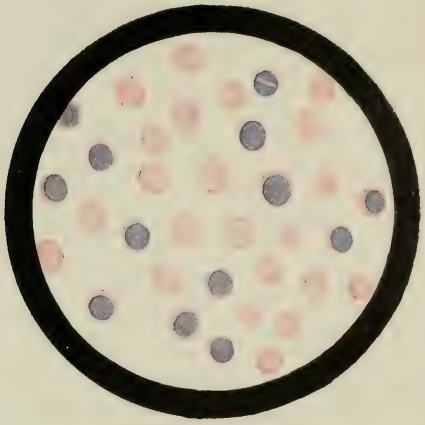


FIG. 2. — Sang de leucémie lymphatique: mononucléose considérable.
(Hématéine-éosine).

FIG. 3. — Examen du sang frais dans un cas de leucémie myéloïde (avec la cellule à rigole).

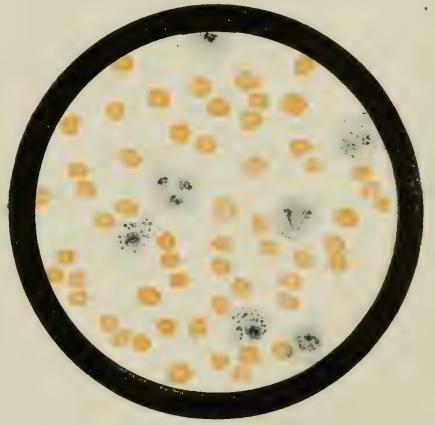


FIG. 4. — Examen du sang sec, non coloré, dans la leucémie myéloïde.

A. Maloine et fils, Édit.

G. Deberque, Imp., Paris.

Formule leucocytaire. — Si l'on considère le rapport des polynucléaires, des mononucléaires et des éosinophiles, on constate que ce rapport est un peu différent du taux normal : il y a relativement moins de polynucléaires et plus d'éosinophiles, de telle sorte que la formule habituelle est la suivante :

Polynucléaires . . .	50 à 60	pour 100.
Mononucléaires. . .	40 à 50	—
Eosinophiles . . .	6 à 10	—

Eléments anormaux. — Mais la formule leucocytaire est en outre caractérisée par la présence de globules blancs anormaux. D'une part, en effet, les éosinophiles ne sont pas exclusivement des polynucléaires comme à l'état normal ; un certain nombre d'entre eux présentent un noyau unique, volumineux et arrondi : ce sont donc des mononucléaires granuleux éosinophiles ou myélocytes éosinophiles.

D'autre part, si l'on a coloré par l'une des méthodes qui permettent de mettre en évidence les granulations neutrophiles et les granulations basophiles, on constate qu'un certain nombre de mononucléaires sont chargés de ces granulations, et l'on révèle ainsi la présence de myélocytes neutrophiles et basophiles, qu'un sang normal ne renferme jamais.

D'autres éléments, habituellement cantonnés dans la moelle osseuse, s'associent en outre aux myélocytes granuleux. Ce sont des cellules à protoplasma fortement basophile, de dimensions diverses, des leucocytes en caryocinèse, etc.

Globules rouges. — *Nombre.* — Dans la leucémie myéloïde il y a habituellement une anémie assez intense, le nombre des globules rouges tombant à 3 ou 2 millions, rarement au-dessous. On constate une diminution proportionnelle de l'hémoglobine, de telle sorte que la valeur globulaire reste voisine de la normale.

Globules rouges anormaux. — Cette anémie entraîne, comme il est habituel, la présence dans le sang en assez grande abondance de globules rouges *géants* et *nains*, de globules déformés ou *poïkilocytes*, enfin de globules à affinités colorantes anormales ou *polychromatophiles*.

Mais en outre on y voit, et c'est un symptôme très caractéristique, un très grand nombre de *globules rouges nucléés*. Leur présence est constante. Il n'est pas rare d'en trouver plusieurs par champ de microscope. Ce sont habituellement des *normoblastes*, à noyau relativement petit et fortement coloré. Mais on rencontre aussi des *microblastes* et

des *mégaloblastes* à gros noyau vésiculeux. Ces différents éléments peuvent présenter des figures de division directe et aussi de caryocinèse. La proportion de globules rouges nucléés est en moyenne de 1 à 2 pour 100 globules blancs ; elle peut varier d'une période à l'autre ; elle ne présente pas de relation avec le degré d'anémie.

Autres caractères hématologiques. — Ajoutons à ces notions concernant les éléments figurés les caractères suivants, qu'il est utile de connaître :

La *pâleur* plus ou moins accentuée du sang, due à la fois à l'anémie et à la surabondance de leucocytes ;

Les caractères normaux de coagulation et de rétractilité du caillot ;

La présence de *cristaux de Charcot-Robin*, rencontrés dans le sang des exsudats hémorragiques, des hématomes, et parfois même dans le sang recueilli par piqûre.

Cytologie des épanchements. — Les épanchements des leucémiques présentent une formule cytologique variable.

Les *transsudats séreux* contiennent, d'une part, des cellules endothéliales desquamées, et, d'autre part des leucocytes dont les variétés se montrent dans les mêmes proportions que ceux du sang.

Les *exsudats séro-fibrineux*, d'origine infectieuse, ne renferment généralement que des polynucléaires neutrophiles et des myélocytes.

Les *épanchements hémorragiques* montrent tantôt une prédominance de polynucléaires, tantôt une formule reproduisant la formule sanguine.

Anatomie pathologique. — Les lésions de la leucémie myéloïde, considérées dans leur ensemble, consistent essentiellement en une hyperplasie ou en une reviviscence du tissu myéloïde dans les différents organes hématopoïétiques, moelle osseuse, rate et tissu ganglionnaire. Il s'y ajoute, soit des lésions d'irritation et de dégénérescence, soit des altérations purement passives par dépôt de globules blancs en excès.

La *moelle osseuse diaphysaire* de l'adulte, normalement graisseuse et pauvre en éléments figurés, devient grisâtre ou blanchâtre, parfois rougeâtre, de consistance relativement ferme ; elle est constituée par une nappe homogène de tissu leucocytaire, avec disparition complète des vésicules graisseuses. On y trouve des myélocytes, des mononucléaires non granuleux, des polynucléaires, des globules rouges nucléés et de nombreux mégacaryocytes.

La *rate* qui peut peser 2, 3 et jusqu'à 7 kilos, est d'aspect variable. Tantôt, si l'affection est relativement peu avancée dans son évolution,

elle présente les lésions typiques et pures de l'hyperplasie myéloïde : les corpuscules de Malpighi ont disparu, et elle est formée d'une nappe cellulaire homogène, assez semblable à celle de la moelle osseuse. Tantôt, si l'affection est plus avancée, on y constate en outre des phénomènes macrophagiques et de sclérose : hyperplasie du réticulum splénique, dépôt de pigment ferrique et de débris cellulaires, libres ou inclus dans les macrophages. Tantôt enfin la rate présente une sclérose accentuée, avec raréfaction des éléments myéloïdes.

Les *ganglions*, qui sont cliniquement peu touchés, présentent cependant des modifications profondes de leur structure histologique : on y trouve les nombreux éléments du tissu myéloïde que nous avons énumérés plus haut, et parfois même la transformation myéloïde est totale. Mais la question qui se pose, — et dont la réponse est encore discutée, — est de savoir s'il s'agit d'une véritable transformation myéloïde du tissu ganglionnaire, ou seulement d'une lésion purement passive, par dépôt dans les ganglions des éléments cellulaires en surabondance dans le sang.

La même transformation myéloïde a été constatée au niveau des *plaques de Peyer*, des *amygdales* et de *l'épiploon*.

Le *foie*, qui peut atteindre 5 et 6 kilos, est mou, non cirrhosé, présentant une infiltration considérable de leucocytes, à tel point que le tissu hépatique est parfois à peine reconnaissable ; il paraît s'agir plutôt d'une infiltration passive que d'une reviviscence myéloïde.

Les mêmes constatations, quoique moins accentuées, sont faites au niveau des *poumons* et des *reins*. Ces derniers présentent, en outre, souvent des lésions interstitielles assez marquées.

Diagnostic. — Nous n'insisterons pas sur le diagnostic de la leucémie myéloïde ; dans sa forme typique, il s'impose par la constatation de ces deux caractères essentiels : la splénomégalie et les altérations du sang.

Bien entendu, si l'on s'en tenait à l'examen clinique seul, cette affection pourrait être confondue avec toutes les autres causes de *splénomégalies* (voir p. 321). Mais précisément dans ces cas l'examen du sang lève tous les doutes.

Quant au diagnostic avec les *autres formes de leucémies*, leucémie lymphatique et leucémie aiguë, il est également facile, en tenant compte à la fois des signes cliniques et hématologiques. Rappelons simplement ces deux faits. D'une part, il existe une forme de leucémie lymphatique avec grosse splénomégalie sans hypertrophie ganglionnaire ; mais le sang présente la formule si typique et si différente de la leucémie

lymphatique (voir p. 218). D'autre part, dans certains cas de leucémie aiguë, on peut se demander s'il ne s'agit pas en réalité d'une leucémie chronique myéloïde dont la phase initiale a passé inaperçue.

Reste enfin le diagnostic avec ces états morbides que nous étudions plus loin sous le nom *d'états paraleucémiques*. La différenciation s'impose dans les cas extrêmes. Mais il est, nous le verrons, certains formes intermédiaires pour lesquelles il peut être difficile ou impossible de se prononcer.

Traitement. — Étant donné les analogies du traitement de cette affection avec celui des autres formes de leucémie, nous réunissons les notions qui les concernent en un chapitre spécial (voir p. 245).

LEUCÉMIE LYMPHATIQUE

La leucémie lymphatique est caractérisée : cliniquement par l'apparition d'adénopathies multiples et progressivement croissantes, par son évolution chronique et fatale; hématologiquement, par l'augmentation énorme du nombre des globules blancs, avec une transformation complète de la formule leucocytaire, qui montre une extraordinaire prédominance de lymphocytes.

Étiologie. — L'étiologie est assez semblable à celle de la leucémie myéloïde que nous avons déjà étudiée.

La même incertitude règne sur les causes qui provoquent ou favorisent son apparition : les mêmes facteurs étiologiques, tuberculose, paludisme, infections aiguës, ont été invoqués, mais sans que leur rôle ait pu être jusqu'ici nettement établi.

C'est également une affection de l'adulte, plus rare chez l'enfant et le vieillard.

Sa fréquence est moins grande que celle de la leucémie myéloïde, et ce fait est d'autant plus certain qu'elle ne peut pas, comme la précédente, passer cliniquement inaperçue. Tout au plus peut-elle, nous le verrons, être méconnue et, en l'absence d'examen hématologique, être prise pour une manifestation ganglionnaire de toute autre origine.

Symptômes. — *Son début* est variable et insidieux. Tantôt c'est l'atteinte de l'état général, l'affaiblissement et l'anémie qui attirent l'attention. Tantôt le malade se plaint de troubles digestifs et de diarrhée. Tantôt, et le plus souvent, c'est l'apparition d'adénopathies

d'abord localisées aux régions cervicale et sous-maxillaire : elles sont soit considérées comme une manifestation locale de scrofulose, soit rapportées à une carie dentaire ou à des accidents rhino-pharyngés, jusqu'au jour où le volume considérable et la constatation de localisations multiples viennent faire soupçonner le diagnostic exact, que l'examen du sang ne tarde pas à confirmer.

On le voit, à la *période d'état*, ce sont ces deux grands groupes de symptômes, ganglionnaires et hématologiques, qui caractérisent la leucémie lymphoïde; nous les étudierons en détails, en les accompagnant d'une étude plus rapide des autres caractères de la maladie.

Adénopathies. — Les adénopathies de la *leucémie lymphatique* sont identiques à celles de *l'adénie de Trousseau*, l'état du sang seul différenciant ces deux affections. Aussi pourrait-on appliquer à la leucémie lymphatique la description magistrale de cet auteur, que nous reproduisons plus loin (voir p. 238). Nous allons en donner ici les traits essentiels.

Les adénopathies occupent les régions les plus diverses. Les unes sont superficielles et ce sont celles que l'on découvre tout d'abord; elles siègent au niveau des régions cervicale, sous-maxillaire, axillaires, inguinales, poplitées.

Les autres sont profondes, dans le médiastin et l'abdomen.

Les ganglions hypertrophiés sont mous, indolores ou peu douloureux à la palpation, mobiles. Tantôt ils sont isolés, tantôt réunis en masses volumineuses.

Leur présence entraîne des déformations souvent considèrables et des signes fonctionnels plus ou moins marqués.

Le cou est énorme et présente des tuméfactions irréguliérement réparties et qui gênent les mouvements.

Il en est de même des aisselles et des aines.

Les ganglions intra-thoraciques, révélés par la percussion, l'auscultation et la radioscopie, provoquent des troubles fonctionnels souvent considérables : douleurs, dyspnée d'effort, cyanose, œdèmes, toux coqueluchoïde, paralysie récurrentielle, etc.

Les adénopathies abdominales sont révélées tantôt par la présence, derrière l'arcade de Fallope et dans les fosses iliaques, de tuméfactions; tantôt par des tumeurs du petit bassin, que dévèle le toucher vaginal; tantôt enfin par une augmentation de volume du ventre, globuleux et présentant un empâtement diffus semé de nodosités mésentériques.

Autres symptômes cliniques. — L'hypertrophie ganglionnaire n'est pas la seule. Partout où siègent des nids de tissu adénoïde, ce tissu peut s'hyperplasier.

Aussi peut-on constater le gonflement des *amygdales*, d'où résulte une gêne de la déglutition.

La *rate* est généralement hypertrophiée, et cette hypertrophie peut être considérable. Mais il est loin d'en être toujours ainsi, à la différence de ce que l'on constate dans la leucémie myéloïde : cette hypertrophie peut être à peine sensible, ou modérée.

On peut noter de même l'hypertrophie du foie, du testicule, du thymus chez l'enfant, et même, nous le verrons, la présence de nodosités intestinales ou cutanées.

Ajoutons à ces symptômes, des troubles digestifs et fréquemment de la diarrhée, parfois des hémorragies de localisations diverses, de la rétinite ; et, comme conséquence, une atteinte plus ou moins profonde de l'état général, anémie, poussées fébriles, amaigrissement, affaiblissement progressif.

État du sang. — L'examen du sang est caractéristique, et impose le diagnostic, comme dans la leucémie myéloïde. Il suffit, remarquons-le de nouveau, car cela peut être pratiquement fort important, de quelques gouttes de sang, correctement étalées sur lame en couche mince, pour que le diagnostic puisse être fait. L'examen au microscope, montre, en effet, dans chaque champ, un nombre considérable de globules blancs, ce qui permet déjà d'affirmer la leucémie. Mais, d'autre part, on constate que presque tous ces globules paraissent appartenir au même type, éléments munis d'un noyau unique et arrondi, entouré d'une bordure de protoplasma : ce sont des lymphocytes, plus ou moins différents du type normal, mais suffisamment reconnaissables pour établir avec certitude le caractère lymphoïde de cette leucémie.

Précisons ces premiers renseignements donnés par l'examen immédiat, en disant que le nombre des globules blancs dépasse le plus souvent 50.000 et 100.000, et peut atteindre 1 million par millimètre cube, se trouvant par conséquent dans la proportion de 1 pour 50 à 1 pour 5 hématies.

Quant à la formule leucocytaire, elle montre l'absence presque complète de polynucléaires, d'éosinophiles et de mononucléaires de grande taille : on en trouve à peine 1 à 10 pour 100. Tout le reste, par conséquent la presque totalité des éléments que l'on rencontre, de 90 à 99 p. 100, est constitué par des lymphocytes typiques ou par de petits mononucléaires : les uns se colorent normalement ; les autres, altérés, prennent mal la matière colorante, ou avec excès.

L'anémie est constante. Elle est souvent modérée, parfois considé-

rable : on trouve de 4 à 2 millions de globules rouges, avec diminution parallèle de l'hémoglobine.

En général il n'y a pas de myélocytes, et les hématies nucléées sont exceptionnelles, sauf dans les cas où la leucémie se complique d'une anémie profonde ou d'infection surajoutée.

Évolution. Durée. Complications. Pronostic. — La leucémie lymphoïde, abandonnée à elle-même, dure en général de 1 à 2 années. Une thérapeutique bien conduite, et, en particulier, comme nous le verrons, l'emploi de la radiothérapie peut donner une survie notable, en moyenne de 3 à 6 années, et même au delà.

Quoi qu'il en soit, que sa marche soit régulièrement progressive ou coupée d'accalmies et de rechutes, l'aggravation des symptômes fonctionnels, des troubles digestifs, des œdèmes, de la dyspnée, de l'anémie, de l'amaigrissement mène peu à peu le malade à l'état cachectique,et la mort survient par le fait même de cette cachexie ou de quelque complication (infection aiguë, tuberculose, phlébite, etc.).

Formes cliniques. — Un premier groupe de formes cliniques est constitué par les cas dans lesquels l'hyperplasie du tissu lymphatique occupe une localisation anormale, prédominante ou exclusive.

C'est ainsi qu'à côté de la forme ganglionnaire, la plus habituelle, et qui est celle que nous avons décrite, on peut individualiser des formes *amygdalienne, thymique, intestinale, testiculaire.*

La *forme cutanée* est caractérisée, soit par des tumeurs à tendances ulcéreuses, semblables à celles du mycosis fongoïde, soit par des infiltrations diffuses du derme, accompagnées d'eczématisation.

La *forme splénique* revêt cliniquement l'allure de la leucémie myéloïde, c'est-à-dire d'une leucémie avec énorme splénomégalie sans adénopathie : mais l'examen du sang montre tous les caractères hématologiques de la leucémie lymphatique.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Pas plus que les examens cliniques et hématologiques, l'anatomie pathologique ne permet d'éclairer la pathogénie de cette affection.

On constate un développement anormal du tissu lymphoïde. C'est à cette hyperplasie qu'est due l'hypertrophie ganglionnaire : on voit à la coupe une nappe uniforme de cellules mononucléées, lymphocytes et mononucléaires de dimensions variables. On retrouve le même aspect dans la moelle osseuse, et dans des lymphomes, diffus ou circonscrits, qui ont envahi tous les organes dont nous avons signalé l'atteinte plus

ou moins fréquente, c'est-à-dire rate, foie, amygdales, intestin, thymus, testicule, peau, tissu cellulaire sous-cutané, etc.

Diagnostic. — Lorsque ces deux symptômes sont associés, hypertrophies ganglionnaires multiples et leucocytose considérable à type de mononucléose presque exclusive, le diagnostic de leucémie lym-

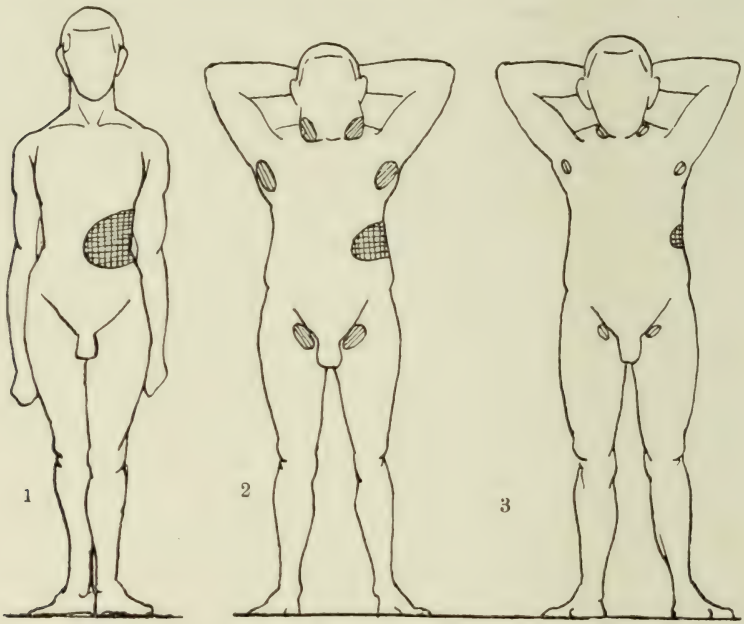


Fig. 17. — Schéma de l'aspect clinique des trois variétés de leucémies.

1. *Leucémie myéloïde :* Splénomégalie considérable ; pas ou peu d'adénopathies ; — 2. *Leucémie lymphatique :* Adénopathies généralisées ; splénomégalie souvent peu marquée ; — 3. *Leucémie aiguë :* Souvent adénopathies et splénomégalie très peu marquées.

phoïde s'impose sans erreur possible. Il en est tout autrement lorsque l'un de ces deux symptômes existe seul.

Les adénopathies chroniques de la leucémie pourraient être confondues avec celles de la syphilis, de la tuberculose ou du cancer.

Mais les *adénopathies syphilitiques* en seront aisément différenciées par leur consistance plus grande, leur volume moindre, les commémoratifs, les réactions biologiques du sérum sanguin, enfin la formule leucocytaire, qui reste assez voisine de la normale, et qui n'est accompagnée d'aucune leucocytose, ou seulement de leucocytose modérée.

Les *adénites tuberculeuses*, plus consistantes ou, au contraire, suppurées et fluctuantes, sont associées le plus souvent à de la périadé-

nite, à des lésions cutanées, et d'ailleurs elles ne provoquent qu'une leucocytose modérée, avec tendance à la polynucléose.

Quant à la *sarcomatose ganglionnaire*, elle est plus localisée, d'évolution plus rapide, et provoque l'apparition de leucocytose d'intensité moyenne, accompagnée parfois de polynucléose et de réaction myéloïde (myélocytes, éosinophiles, globules rouges nucléés), caractères hématologiques absolument distincts de ceux de la leucémie lymphatique.

Une erreur de diagnostic qui aurait pour point de départ la constatation d'une *mononucléose sanguine* d'une autre origine n'est guère à envisager. Les *mononucléoses toxiques* (mercure, plomb, etc.) ou infectieuses (paludisme, etc.) sont accompagnées de leucopénie ou de leucocytose très modérée. D'autre part, elles n'atteignent jamais le degré extrême de celle de la leucémie, et en outre le nombre des polynucléaires reste encore de 20 à 30 p. 100.

Mais le problème devient plus délicat, lorsque l'on se trouve en présence d'une forme anormale de leucémie lymphoïde.

Rappelons pour mémoire les formes à localisations extra ganglionnaires que nous avons déjà citées : l'examen du sang permet de les identifier.

Mentionnons aussi le cas d'une leucémie lymphatique en cours de traitement, et dont les caractères hématologiques se trouvent ainsi momentanément transformés.

En réalité, la seule difficulté du diagnostic existe lorsque l'on envisage certains syndromes de classification difficile, multiples et disparates, qui, par quelques-uns de leurs caractères cliniques ou hématologiques, touchent aux leucémies, mais qui s'en éloignent par d'autres points, syndromes que l'on peut, avec d'égales raisons, faire entrer dans le cadre des leucémies ou les en retirer : nous les étudions plus loin sous le nom d'*états paraleucémiques* (voir p. 226).

Traitement. — Le traitement sera indiqué avec celui des autres formes de leucémies (voir p. 243).

LEUCÉMIE AIGUË

La leucémie aiguë est caractérisée : par des symptômes cliniques donnant à cette maladie l'allure d'une infection générale à marche aiguë, progressive et fatale, et par une formule sanguine très particulière, avec généralement une augmentation considérable du nombre des globules blancs.

Ce type clinique n'a été identifié et séparé, d'une part des autres

formes de leucémies, et d'autre part des infections générales de pathogénie indéterminée, qu'à une date relativement récente, par Ebstein et Fraenkel (1889 et 1895) : ils le considérèrent comme une forme particulière de leucémie lymphoïde, étant donnée la présence constante dans le sang d'une cellule à protoplasma hyalin, qui en est l'élément le plus caractéristique.

Des observations ultérieures (Bradfort et Schaw, Gilbert et Weil, Bezançon et Labbé, etc.) firent admettre l'existence de deux formes, comme pour les leucémies chroniques, une forme lymphoïde et une forme myéloïde, suivant que l'on trouvait une prédominance de globules blancs à protoplasma hyalin ou à protoplasma granuleux.

Une troisième théorie, émise par Aubertin en 1905, considère qu'elle doit être rattachée à la leucémie myéloïde.

On peut enfin la considérer comme étant d'un type sans analogie avec celui des leucémies chroniques.

Les raisons qui militent en faveur de ces différentes théories seront exposées en étudiant l'hématologie de cette affection.

Étude clinique. — Le *début* de la leucémie aiguë est généralement brusque, et fait penser à une infection non localisée. Le malade se plaint de céphalée, présente des frissons et de la fièvre.

Dans d'autres cas, les premiers symptômes qui attirent l'attention sont ceux d'une stomatite, d'une angine ou du purpura.

D'ailleurs il n'est pas rare, suivant la remarque de Vaquez et Foy, que le début ait été précédé d'une période, qui a pu passer presque inaperçue, d'affaiblissement, d'amaigrissement et d'anémie. De telle sorte que l'on peut dans ce cas se demander si la maladie est vraiment d'éclosion récente, ou s'il ne s'agit pas plutôt de la phase aiguë terminale d'un processsus qui a lentement et insidieusement évolué.

A la période d'état, l'affection se présente sous deux formes différentes, dont les symptômes d'ailleurs peuvent se trouver associés en proportions variables, créant ainsi des type intermédiaires qui les réunissent par une chaîne ininterrompue.

Tantôt en effet, dans la *forme bucco-pharyngée à type scorbutique*, ce sont les accidents locaux qui dominent la scène. On constate de la stomatite et de l'angine, avec tuméfaction, hémorragies, exulcérations, enduits pseudo-membraneux des gencives, de la muqueuse buccale et pharyngée, des amygdales. Il peut y avoir ou non des érythèmes et du purpura. L'affection est le plus souvent confondue, au premier abord, avec les manifestations de l'association fuso-spirillaire de Vincent, avec l'angine diphtérique ou le scorbut.

Tantôt au contraire la fièvre, la prostration ou le délire, la dyspnée et les troubles cardiaques, l'oligurie et l'albuminurie sont les symptômes prédominants, et qui revêtent le tableau clinique d'une septicémie.

Dans l'un et l'autre cas, on constate habituellement des hémorragies, du purpura, des érythèmes ; parfois une pleurésie hémorragique.

La rate s'hypertrophie, mais d'une façon modérée : aussi cette splénomégalie, semblable à celle de la plupart des états infectieux, n'est-elle pas assez caractéristique pour imposer le diagnostic. Il en est de même des adénopathies: on les constate surtout au niveau des ganglions cervicaux, inguinaux, axillaires. Mais elles peuvent manquer, être peu développées ou d'apparition tardive, et n'ont pas les caractères presque pathognomoniques des adénopathies de la leucémie lymphoïde chronique.

Ces accidents aigus évoluent rapidement. La prostration s'accroît, les hémorragies se répètent, la tachycardie s'accentue; et le malade meurt, soit par syncope, soit dans le coma, soit du fait d'une infection intercurrente, érysipèle, broncho-pneumonie, etc.

L'affection dure en moyenne 4 à 6 semaines ; exceptionnellement, quelques mois. Elle peut, d'autre part, avoir une marche soit suraiguë de 1 à 2 semaines, soit même foudroyante de 3 à 4 jours.

Étude hématologique. — Les leucémies chroniques ayant, nous l'avons vu, comme caractère essentiel et pour ainsi dire pathognomonique, dans leur forme classique, l'augmentation énorme des leucocytes, la première question qui se pose est de savoir quelles sont les constatations faites à ce sujet dans la leucémie aiguë ? On a souvent noté des chiffres semblables à ceux des leucémies chroniques, allant de 100.000 à 1 million de globules blancs, et même plus, par millimètre cube de sang. Mais cette constatation est loin d'être constante : il n'est pas rare que la leucocytose soit plus modérée, et oscille de 40.000 à 60.000. Il arrive aussi qu'elle soit tardive ou ne se montre qu'à la phase terminale de la maladie. Dans certains cas même, elle peut manquer totalement, et le nombre des leucocytes reste au taux normal, de 5.000 à 6.000, jusqu'à la mort. G. Paisseau et E. Alcheck ont récemment rapporté une observation typique de cette forme se rapprochant, par nombre de ses caractères, de l'anémie pernicieuse (*Soc. des Hôp. de Paris*, 21 oct. 1921).

Qu'est-ce qui permet donc dans ces derniers cas, comme dans les premiers, de dire qu'il s'agit de leucémie ? C'est le formule particulière que les examens sur lames colorées permettent de constater.

Ces examens montrent, comme élément caractéristique, la présence constante de cellules à noyau dense, arrondi, à protoplasma non granuleux et fortement basophile, élément plus grand qu'un lymphocyte normal, car il a de 10 à 15 μ en moyenne. Le nombre de ces éléments est en général de 40 à 60 p. 100, mais peut baisser à 10 ou monter à 95 p. 100 des leucocytes.

Quelle est la nature exacte de cet élément, et la place qu'il convient de lui assigner en hématologie ? Ce point a soulevé de nombreuses discussions, et l'accord n'est pas fait à son sujet. Nous ne saurions donc donner en détails ici les arguments pour telle théorie ou telle autre : nous allons simplement résumer ce qu'il est essentiel de connaître pour comprendre comment la nature même de la leucémie aiguë peut être diversement interprétée.

Pour les uns il appartient normalement au tissu lymphoïde, c'est-à-dire en particulier au ganglion lymphatique : il y occupe le *centre germinatif* du follicule clair, et est entouré de cellules de taille décroissante, de sorte que l'on trouve tous les intermédiaires entre cet élément et les lymphocytes typiques, qui constituent la zone externe des follicules. Il serait donc l'élément primitif, l'élément jeune, donnant naissance au lymphocyte par réduction de son protoplasma et réduction de son noyau. On s'explique ainsi les noms de *grand lymphocyte* (Ehrlich), ou de *lymphoblaste*, donnés à cette cellule.

Pour les autres, c'est un élément de la moelle osseuse, qui, se différenciant peu à peu, donne naissance d'abord à un mononucléaire granuleux ou myélocyte, d'où dérive ensuite le polynucléaire avec ses trois variétés, caractérisées par la nature des granulations que renferme leur protoplasma. Les noms de *myéloblaste* (Naegeli) ou *myélocyte orthobasophile* (Dominici), ou *myélogonie* (Ménétrier et Aubertin) se trouvent ainsi justifiés.

Mais comment peut-on étayer soit la première théorie, soit la seconde, puisque l'élément est rencontré à la fois dans la moelle osseuse et dans les ganglions ? Cette difficulté est tranchée de différentes façons. Pour les uns ce sont deux éléments semblables, mais en réalité différents : le myéloblaste offre avec le lymphoblaste la ressemblance que présentent entre elles tous les cellules jeunes, mais un examen attentif permettrait de les différencier. Pour les autres, au contraire, les deux éléments seraient identiques. Et si l'on se demande alors pourquoi le même élément se trouve à la fois dans la moelle osseuse et les ganglions c'est : ou bien parce qu'il y aurait eu métastases d'un tissu dans l'autre ; ou bien par reviviscence et retour à l'état embryonnaire ; ou encore parce que cet élément serait en réalité la grande cellule-souche, origi-

nelle, la cellule d'où dériveraient tous les éléments blancs et rouges des organes lymphoïdes, de la moelle osseuse, et par suite du sang.

On conçoit donc que la leucémie aiguë ait pu être considérée, par les uns comme une variété de leucémie lymphoïde, par les autres comme se rattachant à la leucémie myéloïde, et que l'on puisse enfin en faire un troisième type morbide, indépendant des deux premiers *(leucémie à cellules embryonnaires)*.

Mais l'élément que nous venons d'étudier n'est pas le seul, et nous avons vu que parfois il n'existe qu'en proportion relativement faible. Par quels autres leucocytes se trouve donc constituée la formule leucocytaire dans sa totalité ? D'une part par des lymphocytes normaux, qui peuvent être rares (1 à 10 p. 100), ou monter à 90 p. 100. D'autre part par des polynucléaires neutrophiles (de 1 à 50 p. 100) ; par des myélocytes granuleux (de 1 à 25 p. 100) ; enfin par des éosinophiles (de 1 à 15 p. 100).

Les écarts de chiffres que nous venons de donner nous montrent que la formule leucocytaire des leucémies aiguës est beaucoup moins fixe que celles des formes chroniques. Le plus souvent il y a prédominance considérable des éléments mononucléés non granuleux (lymphocytes normaux et grandes cellules) ; mais assez fréquemment les polynucléaires et les myélocytes granuleux sont en abondance ou même prédominant. Ce fait nous explique que l'on ait pu décrire deux types hématologiques de leucémie aiguë, théorie moins en faveur aujourd'hui, pour les raisons que nous avons précédemment exposées.

Quant aux globules rouges, si leur nombre peut être peu diminué au début de la maladie, il ne tarde généralement pas à baisser d'une façon considérable : les nombres de 3 à 1 million sont les plus habituels. L'anémie peut devenir extrême (600.000), et créer un syndrome clinique qui ressemble à celui de l'anémie pernicieuse à marche aiguë. On constate la présence d'hématies nucléées (1 à 5 p. 100 des globules blancs), de globules géants et nains. Il y a de la poïkilocytose et de la polychromatophilie.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les constatations anatomo-pathologiques montrent que l'état du sang est le reflet des transformations subies par la moelle osseuse et les ganglions.

Les ganglions et la rate sont augmentés de volume ; la moelle osseuse est en état de reviviscence.

L'examen microscopique montre dans ces tissus la prolifération des grandes cellules mononucléées typiques, et d'assez nombreuses

figures de caryocinèse ; dans la moelle osseuse, des myélocytes granuleux, des hématies normales et nucléées.

Ces constatations, pas plus que les recherches bactériologiques ou parasitologiques faites pendant la vie, n'ont permis, jusqu'ici, d'éclairer sa pathogénie.

Diagnostic. — En l'absence d'examen hématologique, le diagnostic de la leucémie aiguë n'est qu'exceptionnellement soupçonné : l'attention est le plus souvent attirée, nous l'avons vu, vers la possibilité d'une affection locale bucco-pharyngée *(stomatite, angine)*, vers le *scorbut*, le *purpura*, ou les différentes *septicémies*.

Par contre, l'examen du sang lève tous les doutes, tout au moins dans les cas typiques avec forte leucocytose. Mais si l'augmentation des globules blancs est modérée ou nulle, il faudra, par une étude plus attentive, reconnaître ce que la formule leucocytaire a d'anormal.

Traitement. — Les grands traitements des leucémies chroniques, que nous étudions plus loin, et qui, sans être peut-être réellement curatifs, donnent cependant des résultats si remarquables (radiothérapie, radium, benzol), sont ici peu efficaces.

On sera donc réduit au traitement purement symptomatique (toniques cardiaques, antithermiques, analgésiques, etc.), pour diminuer les souffrances ou essayer de retarder l'issue fatale de la maladie.

SYNDROMES PARALEUCÉMIQUES (ÉTATS SUBLEUCÉMIQUES, ALEUCÉMIQUES. PSEUDO-LEUCÉMIQUES).

Discussion. — Nous avons vu que les leucémies, qu'il s'agisse de leucémies chroniques, myéloïde ou lymphoïde, ou de leucémie aiguë, sont caractérisées par une association de signes cliniques et hématologiques.

Le plus souvent on rencontre le type classique de l'une ou de l'autre, et l'identification en est aisée.

Mais il arrive aussi que tel ou tel malade présente une symptomatologie qui rappelle les leucémies par quelques points, mais s'éloigne plus ou moins des formes habituelles.

Or, ici, deux cas peuvent se présenter.

Tantôt la symptomatologie dans son ensemble est assez semblable

à celle d'une leucémie, pour que l'on puisse dire qu'il s'agit bien de cette affection, mais avec une allure clinique anormale : dans ce cas, d'ailleurs, le plus souvent la maladie en évoluant se rapproche peu à peu du type normal. Nous avons mentionné ces variétés, en étudiant les formes cliniques des trois types de leucémies.

Mais, dans d'autres circonstances, on se trouve en présence d'un malade ayant une symptomatologie fruste ou très incomplète. On constate bien la plupart des symptômes d'une leucémie, mais sous une forme très atténuée ; ou bien quelques-uns de ces symptômes se montrent sous leur forme habituelle, mais les autres font complètement défaut : tantôt par exemple le syndrome clinique est au complet et le syndrome hématologique manque, ou c'est le contraire qui se produit.

Comment classer ces états pathologiques ?

La question est embarrassante, et diversement résolue.

La première difficulté tient à ce que ces syndromes sont nombreux et divers, et diffèrent entre eux comme ils diffèrent des types habituels de leucémies. Ils forment pour ainsi dire une chaîne ininterrompue, partant des leucémies pour aboutir à des états très différents. Il est donc déjà difficile de trouver quelles sont les divisions nécessaires entre eux, et de savoir s'il faut les grouper ou les morceler plus ou moins.

Mais ce qui est surtout malaisé, c'est de savoir s'il faut les enfermer dans le cadre des leucémies, ou les en rejeter. Il faut bien remarquer, en effet, que les leucémies étant de pathogénie indéterminée, rien ne nous permet, en présence d'une forme anormale, de dire avec certitude : il s'agit ou il ne s'agit pas de leucémie. Il en sera tout autrement le jour où l'on aura découvert la nature réelle ou l'agent pathogène de cette affection, et où l'on pourra, en particulier, la reproduire d'une façon expérimentale.

Actuellement, et sans entrer dans l'exposé de théories et de controverses dont les détails ne peuvent trouver ici leur place, il nous paraît suffisant d'envisager les principaux types de ces états voisins des leucémies, et d'en donner les caractères essentiels, sans trancher la question de savoir s'il vaut mieux les considérer, avec les uns, comme de vraies leucémies de formes anormales *(états subleucémiques* ou *aleucémiques)*, ou les en séparer nettement sous le nom de *pseudo-leucémies*.

Nous les désignerons sous le nom de *syndromes paraleucémiques*.

Définition. — On le voit, par conséquent, ce groupe des états paraleucémiques comprend toutes les affections et tous les syndromes qui touchent aux leucémies typiques par quelques points, sans pouvoir cependant être identifiés avec elles.

Mais il convient, — c'est une remarque qui s'impose ici, — d'éviter de l'étendre outre mesure, comme on propose de le faire parfois. Si ces syndromes diffèrent des leucémies, ils doivent, pour être enfermés dans le même groupe, présenter avec elles un point commun : c'est d'être encore de pathogénie indéterminée. Par conséquent, lorsqu'une manifestation clinique ou hématologique peut être très nettement rapportée à une affection d'étiologie connue, il nous paraît préférable qu'elle soit rejetée du cadre des états leucémiques : il en est ainsi par exemple des adénopathies syphilitiques ou tuberculeuses. De même, étant donnée la netteté de leurs caractères cliniques et anatomiques, les sarcomatoses de l'appareil hématopoïétique, malgré l'incertitude qui règne sur leur pathogénie, ne sauraient y prendre place.

Sans doute, il est possible que plus tard soit démontrée la nature tuberculeuse, syphilitique ou cancéreuse des états leucémiques ou paraleucémiques, ou du moins de certains d'entre eux. Mais ce n'est là, pour le moment, qu'une hypothèse. Nous laisserons donc en dehors de ce cadre ce qui a été déjà nettement identifié et reconnu comme étant de la tuberculose, de la syphilis ou du cancer : ces dernières manifestations morbides par conséquent, sous la forme qui les rapproche des leucémies, ne nous intéressent qu'en vue du diagnostic.

Une nomenclature très riche et très variée a été proposée pour désigner les syndromes qui font l'objet de ce chapitre. Nous en donnerons un aperçu à propos de chacun d'eux. Indiquons simplement ici que l'on adopte souvent le terme de *pseudo-leucémies*, que nous avons écarté pour deux raisons.

La première c'est qu'il nous paraît illogique de désigner sous les noms opposés de leucémies vraies et de pseudo-leucémies des états dont l'étiologie est également incertaine. Rien ne prouve que les prétendues pseudo-leucémies, ou tout au moins certaines d'entre elles, ne seront pas, un jour ou l'autre, rattachées aux « leucémies vraies » par la découverte d'une même cause déterminante ou d'un même agent pathogène.

Mais, en outre, ce terme de *pseudo-leucémie* a l'inconvénient d'avoir été employé dans des sens très différents.

a) Pour les uns, et c'est l'idée originelle de Cohnheim, qui a créé cette dénomination, en 1868, ce terme a un sens restreint, et doit s'appliquer aux états simulant la leucémie et particulièrement la leucémie lymphoïde, mais sans que l'on y constate les manifestations hématologiques habituelles. Ce sont donc des leucémies cliniquement trompeuses, en ce sens que l'examen hématologique n'en confirme pas le

diagnostic. En tout cas, la syphilis, la tuberculose ne sauraient appartenir à ce groupe.

b) Pour d'autres, au contraire, ce sont précisément ces affections syphilitiques, tuberculeuses, etc., dont l'anatomie pathologique et l'étiologie diffèrent des états leucémiques, et qui s'en rapprochent seulement par l'aspect clinique, qui mériteraient le nom de pseudo-leucémies. Tandis que la pseudo-leucémie, au sens de Cohnheim mériterait plutôt le nom de *leucémie latente.*

c) Enfin une dernière façon de voir donne à ce terme le sens le plus étendu, et comprend les deux groupes précédents, en considérant comme pseudo-leucémiques *toutes* les maladies qui réalisent cliniquement un type plus ou moins approché des leucémies typiques, mais ne s'accompagnent pas des lésions sanguines caractéristiques.

Énumération et classification. — D'après les notions que nous venons de donner, le nombre de types d'états paraleucémiques peut être étendu ou restreint à volonté, et leur classification conçue de façon variable.

Le plus simple nous paraît être de les diviser en 3 groupes, se rapportant aux trois variétés typiques de leucémies, tout en reconnaissant que des formes intermédiaires existent entre ces groupes, comme il en existe entre les variétés qui constituent chacun d'eux.

Nous envisagerons donc successivement :

Les syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie myéloïde ;

Les syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie lymphoïde ;

Les syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie aiguë.

Et dans chaque groupe nous donnerons d'abord les caractères communs des syndromes qui le composent, puis nous étudierons avec quelques détails les formes les plus caractéristiques et les plus nettement individualisées.

I. — Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie myéloïde.

Certains malades présentent des symptômes assez semblables à ceux de la leucémie myéloïde, mais qui en diffèrent cependant. Leurs observations d'ailleurs ne sont pas toujours comparables : néanmoins, elles offrent, comme caractères communs, de la splénomégalie, de l'anémie, une réaction myéloïde du sang (myélocytes et globules rouges

nucléés), sans que le nombre des leucocytes atteigne jamais celui de la leucémie myéloïde.

Ces états morbides ont été décrits sous des noms différents : *splénomégalie avec anémie et myélémie* (P.-E. Weil et Clerc) ; *leucémies myéloïdes frustes* ou *splénomégalies submyélémiques* (Ménétrier et Aubertin) ; *myélomatoses subleucémique* et *aleucémique* (Ribierre) ; *leucanémie* (Leube), etc. Dénominations qui, d'ailleurs, ne sont pas exactement superposables, car elles s'appliquent à un domaine plus ou moins étendu.

C'est ainsi que la *splénomégalie avec anémie et myélémie* de Weil et Clerc englobe l'ensemble de ces syndromes en y comprenant l'anémie pseudo-leucémique infantile. Dans les autres dénominations, au contraire, cette dernière entité morbide se trouve exclue. De même la dénomination de *leucanémie* ne s'applique qu'à certains cas dans lesquels on constate une splénomégalie relativement discrète, avec une anémie très accentuée.

Sans insister sur ces subdivisions, nous allons d'abord résumer les principaux caractères communs à ces syndromes, puis nous en étudierons une forme particulière, l'anémie pseudo-leucémique infantile ou maladie de Von Jaksch et Luzet.

ÉTUDE GÉNÉRALE DE CES SYNDROMES

Étude clinique. — Leur étiologie est aussi pauvre que celle des leucémies typiques ; leur pathogénie est indéterminée.

La *splénomégalie*, qui en est un des caractères essentiels, est constante, mais en général moins considérable que dans la leucémie myéloïde ; elle peut être très atténuée. L'*hépatomégalie* est modérée.

La *décoloration de la peau et des muqueuses* est accentuée, expliquée par une anémie souvent considérable, et par des hémorragies assez fréquentes, quoique discrètes.

L'affection a une marche lente et progressive, avec atteinte de plus en plus profonde de l'état général, et la mort survient par le fait de quelque complication infectieuse ou par cachexie.

État du sang et des organes hématopoïétiques, — Les *globules rouges* présentent en général les caractères des grandes anémies, sans atteindre ceux des anémies pernicieuses. Leur nombre s'abaisse entre 3 et 1 million ; ils présentent de la poïkilocytose et de la polychromatophilie ; les globules nucléés sont toujours assez nombreux.

Le nombre des *globules blancs* est exceptionnellement diminué, parfois normal, le plus souvent légèrement augmenté (15 à 20.000).

La *formule leucocytaire* montre un léger abaissement du nombre des polynucléaires, généralement une augmentation des éosinophiles et des leucocytes à grains basophiles, mais surtout la présence constante de myélocytes neutrophiles (2 à 20 p. 100). Ces derniers, associés aux globules rouges nucléés, caractérisent la réaction myéloïde du sang.

Ces lésions sanguines restent telles, ou changent peu, jusqu'à la mort, et ne se transforment jamais, en tout cas, en celles de la leucémie myéloïde nettement caractérisée.

A l'autopsie on trouve une réaction myéloïde facile à déceler.

Diagnostic. — Dans les cas extrêmes le diagnostic de ce groupe de paraleucémies peut être assez délicat.

La *leucémie myéloïde* ne saurait être confondue avec eux, étant donnée son hyperleucocytose considérable, à moins que cette hyperleucocytose n'ait disparu sous l'influence de la radiothérapie.

Les *splénomégalies non leucémiques* n'offrent pas les caractères hématologiques que nous trouvons ici.

Traitement. — Le traitement, qui ne peut d'ailleurs que retarder l'évolution fatale de la maladie, est celui des anémies et des leucémies.

ANÉMIE PSEUDO-LEUCÉMIQUE INFANTILE
(MALADIE DE VON JAKSCH ET LUZET)

Définition. **Historique**. — L'anémie pseudo-leucémique infantile est une maladie spéciale aux nourrissons, caractérisée, d'une part cliniquement, par un début insidieux, une marche subaiguë, une atteinte profonde de l'état général, avec anémie grave, et par une hypertrophie, qui peut devenir considérable, de la rate et du foie ; d'autre part, au point de vue hématologique, par un état du sang qui offre quelque ressemblance avec celui de la leucémie myéloïde, mais avec un nombre modéré de globules blancs, tandis que l'on constate la présence d'une quantité considérable de globules rouges nucléés.

Il s'agit donc d'un syndrome qui diffère des leucémies typiques. On ne doit pas, d'autre part, le confondre avec certaines anémies symptomatiques, atteignant également l'enfance, et accompagnées aussi

de splénomégalie, telles que les *anémies rachitique, hérédo-syphilitique*, et que le *kala-azar infantile*, dû à un protozoaire flagellé, du genre leishmania.

Cette affection a été individualisée par Von Jaksch (1889) et Luzet (1891) d'où le nom de *maladie de Von Jaksch et Luzet*, qui lui est assez fréquemment donné. Hayem paraît être le premier à en avoir décrit avec précision, en 1889, les caractères hématologiques.

Depuis cette date le syndrome que nous décrivons ici, d'interprétation et de classification difficiles, comme tout état dont l'étiologie est indéterminée, a été tantôt étudié sous d'autres noms, tantôt englobé dans d'autres syndromes de limites plus étendues.

C'est ainsi qu'on peut le faire rentrer dans la *splénomégalie avec anémie et myélémie*, de P.-E. Weil et Clerc, caractérisée par de la splénomégalie sans réaction ganglionnaire, de l'anémie, une leucocytose modérée ou nulle, une réaction myéloïde du sang plus ou moins accentuée.

Par contre, Ménétrier et Aubertin, se basant sur des différences assez marquées du sang, divisent les observations d'anémie pseudo-leucémique infantile en deux groupes : l'un, avec nombreux myélocytes, est rattaché au syndrome qu'ils décrivent sous le nom d'*anémie splénique myéloïde ;* l'autre, à formule lymphocytaire nette, appartient à la *splénomégalie avec anémie et lymphocytémie*. Ils font remarquer d'ailleurs qu'entre ces deux types morbides de la maladie de Jaksch et Luzet il n'y a peut-être pas une différence essentielle, car, même dans la forme myéloïde, il existe toujours une augmentation plus ou moins nette des mononucléaires non granuleux.

Il semble donc que, tout en reconnaissant que des formes intermédiaires le relient d'une part aux leucémies, d'autre part aux anémies symptomatiques, ce type clinique peut être conservé.

Étiologie. — C'est une affection relativement rare, atteignant la première enfance et plus particulièrement le nourrisson.

Elle se montre dans des conditions mal déterminées. Nous avons vu qu'elle doit être distinguée des anémies de la syphilis héréditaire, du rachitisme et du kala-azar. Ces causes éliminées, on ne retrouve, dans les antécédents des jeunes malades, que des troubles morbides assez disparates, et dont l'influence réelle est difficile à établir : gastro-entérite, paludisme, suppurations chroniques, etc. Assez souvent d'ailleurs aucun antécédent morbide ne peut être relevé.

Symptômes cliniques. — Le début est le plus souvent insidieux :

l'anémie et la splénomégalie s'établissent progressivement et parallèlement l'une à l'autre, passant parfois inaperçues tout d'abord, jusqu'au moment où l'examen complet du petit malade permet de découvrir les principaux symptômes et de préciser le diagnostic.

A la période d'état, l'aspect de l'enfant est caractéristique. Il est pâle, et dans un état de torpeur plus ou moins marqué. Il réagit mal aux excitations. Il soutient difficilement sa tête, qu'il laisse rouler sur le bras de la personne qui le porte, ou sur l'oreiller. Il ne paraît pas souffrir et ne pousse pas spontanément de cris ; sa voix est faible et sans vigueur. Quand on le découvre, la proéminence du ventre attire immédiatement l'attention

C'est la *splénomégalie* qui entraîne le développement notable de l'abdomen, tantôt tuméfié d'une façon uniforme, tantôt irrégulier et plus volumineux au niveau de l'hypocondre et du flanc gauches. La rate forme une tumeur aisément perceptible, mate, assez dure et non douloureuse.

L'*hépatomégalie* est moins marquée, et d'ailleurs inconstante. Le foie déborde les fausses côtes de deux à trois travers de doigt; il est lisse et indolore.

Ajoutons quelques signes inconstants, tels que la diarrhée. Sans oublier un certain nombre de constatations négatives qu'il convient de noter : absence de déformations rachitiques ou syphilitiques du squelette, de tuméfactions ganglionnaires, de signes de tuberculose, enfin d'éruptions cutanées caractéristiques de la syphilis.

Évolution. Terminaisons. — L'affection, à marche subaiguë, peut, après une phase d'aggravation, rétrocéder et guérir. Mais le plus souvent elle se termine par la mort après quelques mois : tantôt c'est par les progrès de l'anémie et de la cachexie; tantôt, par le fait d'une affection intercurrente (gastro-entérite ou complication pulmonaire); tantôt, enfin, l'affection peut, exceptionnellement d'ailleurs, se transformer en leucémie.

Étude hématologique. — Les symptômes hématologiques, qui permettent seuls de préciser le diagnostic, consistent essentiellement en une anémie grave, une leucocytose généralement modérée, enfin dans la présence d'un nombre très considérable de globules rouges nucléés, dont beaucoup présentent des figures de caryocinèse.

L'anémie intense oscille généralement entre 3 et 1 million d'hématies ; elles sont d'ailleurs pauvres en hémoglobine, de telle sorte que la

valeur globulaire est souvent diminuée de moitié. On constate en outre, comme en général dans toute anémie, des globules inégaux et déformés.

Le nombre des globules blancs oscille de 10 à 25.000 en général. Mais la leucocytose peut être plus considérable, monter à 100.000 et même au delà.

Il y a d'ordinaire prédominance de polynucléaires, parfois au contraire de lymphocytes. On a signalé aussi des cas avec éosinophilie.

Les myélocytes sont généralement en petit nombre.

Tous ces symptômes hématologiques, on le voit, diffèrent peu de ceux des anémies symptomatiques de causes diverses.

Mais, par contre, ce qui est tout à fait caractéristique, avec la leucocytose, ce sont les globules rouges nucléés. Ils atteignent des chiffres très élevés, de 1.000 à 10.000 par millimètre cube de sang, et même au delà. Presque toujours ce sont les normoblastes qui dominent, mais on trouve aussi une grande quantité de mégaloblastes et de microblastes. On note toutes les variétés, aussi bien en ce qui concerne les affinités tinctoriales du protoplasma que les aspects des noyaux : ces derniers sont uniques ou multiples, bilobés ou trilobés, présentant des figures de division directe ou caryocinèse.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Quelles sont les constatations anatomo-pathologiques de l'anémie pseudo-leucémique infantile ? Leur étude peut-elle nous éclairer sur la pathogénie de cette affection ?

D'une façon générale, les lésions consistent essentiellement en une hyperplasie de la rate et de la moelle osseuse, avec réaction myéloïde ou lymphoïde. Les frottis de moelle osseuse surtout montrent un grand nombre d'hématies nucléées.

Mais l'hyperplasie est, à la différence des leucémies, limitée en général à ces tissus. On peut cependant, plus rarement, trouver dans d'autres organes, dans le foie, les reins, les poumons, des îlots aberrants de tissu hématopoïétique hyperplasié.

Ce dernier fait rapproche cette affection de la leucémie. Mais l'incertitude où nous sommes encore sur la cause déterminante de l'une et de l'autre ne nous permet, ni d'en fixer la pathogénie, ni de dire si ce sont des affections nettement distinctes, ou au contraire des affections voisines, comme on a pu le soutenir, en se basant en particulier sur les formes de passage assez souvent rencontrées.

Diagnostic. — Le diagnostic est généralement facile quand l'examen du sang est pratiqué.

L'anémie syphilitique avec mégalosplénie sera facilement décelée par les commémoratifs, les manifestations cutanées, les épreuves de séro-diagnostic, les essais thérapeutiques. La leucocytose est d'ailleurs presque toujours modérée, et les hématies nucléées peu nombreuses.

Le sang du *rachitisme* est assez semblable au précédent, et les déformations osseuses en sont caractéristiques.

Le *kala-azar* et le *paludisme* seront reconnus par les recherches parasitologiques.

La *leucémie infantile*, — d'ailleurs exceptionnelle, — en sera différenciée par la leucocytose plus considérable, le nombre plus grand de myélocytes et au contraire moindre d'hématies nucléées. A la vérité, d'ailleurs, ces signes ne paraissent pas avoir une valeur absolue, et certains cas intermédiaires entre les deux sont de classification difficile.

Traitement. — Lorsqu'une cause peut être invoquée ou soupçonnée (troubles digestifs, paludisme, etc.), il convient de la combattre tout d'abord par les agents thérapeutiques appropriés.

En dehors de ces faits, le traitement sera surtout hygiénique : le choix d'un climat et d'une alimentation convenable devra être envisagé tout d'abord.

En outre, comme dans les anémies graves et les leucémies, on fera appel aux médications arsenicales et ferrugineuses et à la radiothérapie.

II. — Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie lymphoïde.

La leucémie lymphoïde étant caractérisée, d'une part, par ses adénopathies volumineuses et généralisées, et, d'autre part, par sa leucocytose et sa lymphocytose considérables, les états voisins de cette affection peuvent se classer en deux groupes :

a) Syndromes dans lesquels on constate l'association d'adénopathies, de leucocytose et de lymphocytose, mais sous une forme et surtout à des degrés très différents de ceux de la véritable leucémie.

b) Syndromes d'adénopathies généralisées avec sang normal ou n'offrant pas de ressemblance marquée avec celui de la leucémie lymphoïde.

Il doit être bien entendu d'ailleurs que ces syndromes, pour trouver ici leur place, doivent être, comme les leucémies elles-mêmes, de pathogénie encore indéterminée, et, en particulier, ne

se rattacher manifestement ni à la syphilis, ni à la tuberculose, ni aux cancers.

Le premier groupe renferme les cas intermédiaires entre la leucémie lymphoïde typique et les lymphadénies à sang normal.

Nous ne nous y arrêterons pas.

Disons simplement que ces états sont décrits sous les noms divers de *leucémie lymphoïde fruste*, de *lymphadénie subleucémique*, de *lymphocytomatose subleucémique*, etc.

Les caractères cliniques sont comparables à ceux de la leucémie lymphoïde. Le sang présente une leucocytose modérée (de 10 à 40.000) avec mononucléose de 50 à 80 p. 100.

Le deuxième groupe, auquel on a donné les noms de *lymphocytomatose aleucémique*, de *lymphadénie aleucémique*, de *lymphocytémie aleucémique*, etc., est désigné aussi sous le nom de *maladie de Hodgkin* ou d'*adénie de Trousseau*.

Mais la description de ces auteurs remontant à une époque où les examens hématologiques n'étaient pas pratiqués ou n'avaient pas la précision que l'on a pu leur donner depuis, on a pensé parfois que, leurs observations ayant été fatalement insuffisantes à ce point de vue, on ne saurait tabler avec certitude sur elles, et que les dénominations de *maladie de Hodgkin* ou *d'adénie de Trousseau* devaient être rayées de la pathologie. En réalité, quoique incomplète au point de vue des manifestations sanguines, la description de ces auteurs est tellement typique, Trousseau en particulier, comme nous le verrons, a si nettement individualisé cet état morbide, en marquant d'une part les différences hématologiques qui le distinguent de la leucémie vraie, et d'autre part les différences cliniques qui permettent de le séparer de la syphilis, de la tuberculose et du cancer, qu'il paraît équitable et logique d'accepter ces dénominations, plutôt que les noms plus récemment proposés.

Comme d'ailleurs l'affection présente deux variétés, qui diffèrent par quelques points assez importants, on a pu décrire, d'une part la *Maladie de Hodgkin*, et de l'autre *l'Adénie de Trousseau*.

Suivant que l'on adopte la première façon de voir ou la seconde, ces deux termes par conséquent sont ou ne sont pas superposables. Cette remarque est importante pour éviter toute confusion dans les lectures, les recherches ou les travaux que l'on pourrait avoir à faire sur ce sujet.

ADÉNIE DE TROUSSEAU

Définition. Historique. — Que faut-il entendre exactement sous ce nom, et quelle est en particulier la relation entre cette affection et ce que l'on a décrit sous le nom de maladie de Hodgkin ?

Voici ce que dit Trousseau lui-même à ce double point de vue :

« L'*adénie* consiste en une *hypertrophie simple des ganglions lymphatiques*, superficiels et profonds, et en des *productions lymphatiques* dans différents organes, analogues à celles que l'on rencontre dans la leucocythémie, mais (et le fait est essentiel et caractéristique) *sans qu'il y ait augmentation des globules blancs du sang...*

« Qu'il soit bien entendu que je n'ai rien découvert; que la description de la maladie a été assez bien faite avant moi : en Angleterre, par M. Hodgkin (1832) ; en France, par un de mes élèves, M. Bonfils (1856); et en Suisse, par M. Cossy (1861). Je ne prétends à aucun autre mérite, qu'à celui d'avoir réuni des faits assez nombreux, empruntés à ma propre pratique et à celle de mes confrères; d'avoir relié ces faits par une description commune, de les avoir embrassés dans une appellation spéciale, et d'avoir essayé d'en vulgariser la connaissance. »

D'autre part, Trousseau la considère comme une espèce morbide spéciale, indépendante de la syphilis, de la tuberculose et du cancer. Ce point, qui a un intérêt historique évident, n'a pas été toujours mis en lumière comme il convient; il a été parfois même controversé. Le passage suivant est cependant suffisamment caractéristique et mérite d'être cité.

« Pouvons-nous rapporter l'affection lymphatique à une diathèse connue ? Les maladies constitutionnelles, scrofuleuse, tuberculeuse, cancéreuse et syphilitique, peuvent-elles être invoquées pour expliquer l'hypertrophie généralisée des ganglions ? Non, évidemment, car les malades dans leur enfance n'avaient présenté aucune manifestation de la diathèse scrofuleuse, et l'affection ganglionnaire s'était développée à un âge où la scrofule a perdu toute sa puissance. De plus, la lésion ganglionnaire étudiée localement suffirait pour prouver que la diathèse scrofuleuse n'a rien à faire, non plus que les diathèses tuberculeuse et cancéreuse, dans la maladie que nous avons nommée *adénie*.

« La syphilis elle-même n'explique pas d'une manière plus satisfaisante l'hypergénèse cellulaire des ganglions lymphatiques ; car s'il est vrai que, dans la période secondaire de la vérole, les ganglions peuvent être le siège d'une inflammation chronique, cette inflammation

ne s'étend jamais qu'à un très petit nombre de ganglions, et de plus un seul malade, celui de M. Leudet, avait offert des antécédents syphilitiques, tandis que tous les autres malades, et en particulier la jeune femme dont nous avons rapporté l'observation, n'avaient jamais présenté aucune manifestation syphilitique. Ajoutez que le traitement par les préparations mercurielles et l'iodure de potassium, s'il avait guéri la gomme syphilitique du malade de M. Leudet, était resté sans action sur la lésion ganglionnaire de cet homme, ainsi que chez tous ceux où, à défaut d'indication précise, on avait eu recours au même traitement en désespoir de cause.

« Force nous est donc d'admettre une diathèse *spéciale* nouvelle, inconnue dans son essence et que nous appellerons *diathèse lymphatique*. Cette diathèse serait caractérisée par la tendance de certains sujets à présenter, sous l'action d'une cause déterminante, des engorgements ganglionnaires d'abord localisés et qui se généraliseraient dans l'espace de 18 mois à 2 ans. Cet engorgement ganglionnaire, ainsi que nous l'avons vu, serait constitué par une hypergénèse des éléments cellulaires normaux de ganglions lymphatiques, hypergénèse qui, dans quelques cas, pourrait envahir les corpuscules glandulaires de la rate et de l'intestin. La maladie a pour conséquence l'anémie, la cachexie et n'est point accompagnée de leucocytose. »

Quant aux caractères anatomiques et cliniques de l'affection, voici le résumé des notions données par Trousseau et confirmées depuis.

Anatomie pathologique. — L'*adénie* est caractérisée histologiquement par une hypergénèse du tissu lymphatique ; mais la partie conjonctive de ce tissu conserve sa disposition normale, et les cellules qui s'y trouvent ont également les caractères normaux des éléments de ce tissu.

L'hypergénèse est d'abord localisée à un ou deux ganglions, qui sont assez souvent en relations avec une inflammation chronique de l'œil, de l'oreille ou du nez.

La généralisation, qui se produit après quelques semaines ou quelques mois, atteint les ganglions des différentes parties du corps, et aussi le foie, la rate et les follicules intestinaux.

Symptômes. — « L'hypertrophie ganglionnaire, dit Trousseau, commence le plus souvent par la région sous-maxillaire, puis bientôt les malades sont effrayés de voir des tumeurs se développer sur les parties

latérales du cou, dans le creux axillaire et dans les aines. Il y a plus rarement hypertrophie des ganglions épitrochléens et poplités. Cependant les ganglions sous-maxillaires et cervicaux ne tardent point à donner un singulier aspect à la figure : la tête paraît relativement petite et repose sur une masse ganglionnaire que les malades cherchent d'abord à dissimuler par quelque artifice de toilette. Les tumeurs du cou se montrent sans changement de coloration de la peau. Elles n'ont contracté aucune adhérence avec les parties voisines, et chaque ganglion hypertrophié reste souvent indépendant des ganglions voisins. Ces tumeurs sont roulantes, on peut les toucher, les presser, les malaxer même sans déterminer de douleur. Celles de la région sous-maxillaire se continuent quelquefois sous forme de chapelet avec celles du côté opposé et avec les tumeurs des régions latérales du cou. Ces dernières peuvent ne pas être seulement superficielles; dans un cas, je les ai vues se continuer sur les parties latérales du larynx, de la trachée-artère, et elles peuvent s'étendre jusqu'aux bronches. Quelquefois elles se continuent au-dessous de la clavicule avec les tumeurs axillaires. Ces dernières sont ordinairement très développées ; elles ont souvent la grosseur d'un œuf de poule ou de dinde. Chez un malade, ces tumeurs axillaires avaient le volume et la forme de véritables mamelles, auxquelles elles ressemblaient beaucoup et par la couleur de la peau et par le lacis de veines bleues qui les recouvrait. Des tumeurs si volumineuses entravent non seulement les mouvements des bras qu'elles éloignent du tronc, mais encore deviennent un obstacle à la circulation veineuse ; aussi n'est-il pas rare d'observer dans ce cas de l'œdème des mains et des avant-bras. L'hypertrophie peut envahir les ganglions sous-pectoraux.

« Dans l'aine les ganglions acquièrent aussi un volume très considérable ; ils ont les mêmes conséquences, c'est-à-dire qu'ils déterminent de la fatigue dans les mouvements et de la gêne dans la circulation de retour. Presque toujours les bras et les jambes sont œdématiés. Les tumeurs inguinales occupent quelquefois toute l'étendue du triangle de Scarpa, et la main appliquée au-dessus du ligament de Fallope peut souvent sentir des tumeurs analogues dans les fosses iliaques. Le toucher par le vagin et le rectum démontre aussi l'existence de semblables tumeurs dans le petit bassin. Enfin la palpation abdominale peut permettre, chez les personnes maigres, de constater l'hypertrophie ganglionnaire au niveau de l'angle sacro-vertébral, le long de la colonne vertébrale ; et, si la main n'atteint pas toujours ces régions profondes, c'est que le ventre est empâté par le développement des ganglions mésentériques. Dans plusieurs observations l'ascite a pu

être facilement reconnue. Aussi, au début même de la maladie, et lorsqu'il n'y a pas encore d'état cachectique, a-t-on considéré comme affectés d'anasarque de cause viscérale des malades, qui n'avaient en réalité qu'un œdème multiple des extrémités et une ascite, par le seul fait de la gêne de la circulation générale et de celle de la veine porte. »

Ajoutons, pour compléter ce tableau clinique, que, dans les premiers mois de la maladie, l'état général reste bon, l'appétit est conservé ; puis vient une phase de généralisation avec troubles fonctionnels, dyspnée, toux, œdèmes, anémie sans leucémie.

Etat du sang. — Le sang reste sensiblement normal, présentant seulement de l'anémie, un nombre normal ou légèrement augmenté de leucocytes, une formule normale ou montrant une tendance à la lymphocytose.

Evolution. Traitement. — L'affection, abandonnée à elle-même, dure de 18 mois à 2 ans, et se termine par accès de suffocation, dû à la compression des bronches, ou par cachexie.

Le traitement est celui des leucémies (voir p. 243).

LYMPHOGRANULOMATOSE OU MALADIE DE HODGKIN (1)

Historique. Définition. — En 1832, Hodgkin rapprocha et décrivit plusieurs observations de malades ayant présenté des adénopathies généralisées, de la splénomégalie et de la cachexie.

La leucémie n'ayant pas été encore découverte à cette date, ce ne sont que des recherches ultérieures qui ont pu préciser les caractères hématologiques de cette affection et lui donner son individualité, dans le groupe complexe des leucémies et des paraleucémies.

Ce fait nous explique que le terme de maladie de Hodgkin puisse être conservé, ou au contraire rejeté du cadre nosologique, et que, d'autre part, on puisse l'employer dans un sens ou plus étroit ou plus étendu.

Nous adoptons ici une définition restreinte, qui a l'avantage d'être plus précise, et qui fait de la maladie de Hodgkin une forme de paraleucémie à type lymphoïde, voisine, mais distincte, de l'adénie de Trous-

(1) Encore appelée *adénie éosinophilique prurigène* (Fabre), dénomination qui met en relief les trois caractères distinctifs de l'affection, adénopathies, éosinophilie et prurit.

seau et des autres synaromes qui servent d'intermédiaire entre cette affection et la leucémie lymphoïde typique.

Étude clinique. — Comme l'adénie, l'affection débute par une *hypertrophie ganglionnaire* généralement cervicale, sous-maxillaire ou sus-claviculaire. Elle peut commencer aussi par les ganglions de l'aisselle, de l'aine ou du médiastin. Quoi qu'il en soit, elle se généralise peu à peu et s'accompagne de troubles respiratoires et digestifs.

Un *prurit* intense et généralisé en est un symptôme fréquent et caractéristique.

La *fièvre*, sous forme récurrente, existe toujours dans la période de généralisation de la maladie.

La *rate* s'hypertrophie souvent, le *foie* dans la moitié des cas, le *thymus* et les *amygdales* plus rarement.

La maladie a une marche progressive, généralement lente (de 4 à 10 années), parfois rapide, de quelques mois; et la mort survient par le fait d'un affaiblissement progressif, avec œdèmes et cachexie.

État du sang et des organes hématopoïétiques. — On constate une anémie moyenne, et une leucocytose qui peut être assez accentuée (20.000 à 50.000 globules blancs), due à l'augmentation parallèle des polynucléaires, des éosinophiles et des éléments mononucléés.

Anatomiquement, c'est le tissu lymphoïde qui est spécialement touché. Les ganglions hypertrophiés montrent, à la coupe, une prédominance de lymphocytes, avec association d'éléments cellulaires variés, mégacaryocytes, lymphoblastes, éosinophiles, etc. La rate, le foie, le tissu sous-cutané peuvent présenter des foyers de structure identique.

Formes cliniques. — On a décrit différents types cliniques de la maladie de Hodgkin :

Forme généralisée, cliniquement très voisine de l'adénie de Trousseau, ou même confondue avec elle.

Formes localisées, cervicale, axillaire, inguinale, médiastinale, splénique, thymique, ou cutanée, cette dernière présentant avec le *mycosis fongoïde* des rapports étroits.

Pathogénie. — La maladie de Hodgkin a été considérée successivement comme d'origine néoplasique *(lymphosarcome, lymphome malin)*, syphilitique, tuberculeuse ou inflammatoire. Des recherches bactériologiques récentes tendent à l'attribuer au développement

dans l'organisme d'un microbe spécial. En réalité aucune de ces hypothèses n'a pu être établie sans conteste et sa nature est encore indéterminée.

III. — Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie aiguë.

Parmi ces syndromes, nous décrirons seulement le chlorome, dont la symptomatologie se rapproche à la fois de celle de la leucémie et de celle du cancer.

Le chlorome ou cancer vert d'Aran est caractérisé par la présence de tumeurs, d'une teinte verte qui est à l'origine du nom qu'on lui a donné.

Cliniquement, il présente comme symptôme essentiel la présence de néoformations assez molles, disséminées sur le squelette et en particulier sur les os du crâne, produisant une tuméfaction des régions temporales et occipitales, de l'exophtalmie, de la surdité.

Ces tumeurs sont verdâtres à la coupe et ressemblent à une « pâte à la pistache ». La même teinte se retrouve dans la moelle osseuse et dans les foyers de généralisation occupant le foie, la rate, les reins, les ganglions.

Leur développement s'accompagne d'anémie, de fièvre, d'affaiblissement de l'état général.

L'affection est à marche rapide et se termine par cachexie.

L'examen du sang montre généralement une augmentation du nombre des globules blancs, mais moins élevée que dans les leucémies aiguës. On y voit, comme dans ces dernières, une prédominance de grands lymphocytes, avec, suivant les cas, association soit de lymphocytes, soit d'éléments granuleux, myélocytes et polynucléaires.

A l'examen histologique, les tumeurs, localisées ou diffuses, sont composées des éléments cellulaires des tissus hématopoïetiques, avec prédominance, comme dans le sang, tantôt d'éléments non granuleux *(chloromes lymphoïdes)*, tantôt d'éléments granuleux *(chloromes myéloïdes)*.

L'affection est rare, se montre surtout, mais non exclusivement, chez les enfants.

Non seulement son étiologie, mais sa nature même sont indéterminées. Pour les uns, elle serait de nature cancéreuse, et pour les autres elle doit rentrer dans le groupe des leucémies. Pour d'autres enfin elle serait due à une association de sarcome et de leucémie.

TRAITEMENTS DES LEUCÉMIES ET DES SYNDROMES PARALEUCÉMIQUES

Le traitement *hygiénique* du leucémique doit être institué tout d'abord, et se montre d'une incontestable utilité.

Le repos doit être prescrit au malade, ou tout au moins la suppression de toute fatigue, de tout surmenage physique et intellectuel. La vie au grand air, l'hydrothérapie appliquée prudemment, contribuent à lutter contre la tendance à l'anémie.

On se rappellera, d'autre part, que les affections broncho-pulmonaires, et d'une façon plus générale toutes les maladies infectieuses, prennent chez lui une allure d'ordinaire grave. On le surveillera donc particulièrement au point de vue des refroidissements et de toute possibilité de contagion : le séjour avec un tuberculeux en particulier devra être soigneusement évité. Il convient de savoir aussi que la vaccination peut provoquer chez eux des accidents graves et même mortels (F. Ramond, Jacquelin et Borrien).

Mais ces précautions, si elles contribuent à retarder l'issue fatale de la leucémie, ne peuvent en empêcher l'évolution progressive. Aussi de nombreux traitements ont-ils été essayés et préconisés, qui ont donné, nous allons le voir, des résultats très différents.

Les uns, plus anciens, sont d'une efficacité très contestable.

L'arsenic, employé sous différentes formes et par différentes voies, peut donner une légère amélioration de l'état général, avec augmentation du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. Mais la splénomégalie et la leucocytose, malgré l'assertion de quelques auteurs, ne paraissent guère influencées par son emploi.

L'opothérapie splénique ou médullaire, la quinine, le fer, les injections de toxines microbiennes, de sérums leucotoxiques, médications basées sur différentes hypothèses pathogéniques très plausibles, n'ont en réalité donné que des résultats passagers ou douteux.

De même les *eaux minérales* chlorurées sodiques ou iodurées ne donnent guère d'améliorations réelles. Un peu plus utiles peuvent être les eaux de La Bourboule, qui agissent surtout par l'arsenic.

Il en est tout autrement de ce que l'on peut appeler les traitements modernes de la leucémie, radiothérapie, radium, benzol ou benzène.

Radiothérapie. — Les premiers essais de radiothérapie dans les leucémies remontent à la découverte de ces rayons, et furent basés sur les constatations que l'on venait de faire de leur pouvoir destructeur.

Il était donc logique d'envisager la possibilité de diminuer sous leur influence le volume de la rate ou des ganglions hypertrophiés.

L'expérience confirma cette hypothèse, et vint montrer que les effets de la radiothérapie, dans les différentes variétés de leucémie, se font sentir à la fois sur l'état général, sur les organes hypertrophiés, enfin sur la composition du sang.

L'état général se modifie heureusement : l'appétit renaît, la fièvre, les œdèmes, la dyspnée diminuent ou disparaissent, le poids augmente, les forces reprennent; chez la femme la menstruation se rétablit.

Dans la leucémie myéloïde, la rate diminue de volume, en même temps que s'atténuent la gêne ou les douleurs dues à sa tuméfaction. Cette réduction progressive, et d'ailleurs lente, peut ramener en quelques mois l'organe à son volume normal.

Les adénopathies de la leucémie lymphatique sont plus rapidement influencées : dès la première séance de radiothérapie l'action est manifeste, la périadénite disparaît : au palper, on peut isoler les ganglions.

Les modifications du sang portent sur les globules rouges et sur les globules blancs.

Les hématies et la quantité d'hémoglobine augmentent progressivement, et peuvent revenir en quelques semaines ou en quelques mois à l'état normal.

Les globules blancs, au contraire, se modifient en sens inverse. Leur nombre baisse après chaque séance, et se rapproche du nombre physiologique : dans certains cas même cette diminution peut aller jusqu'au-dessous du nombre normal, et l'on arrive à constater l'existence paradoxale de leucopénie.

Quant à la formule leucocytaire, elle se modifie également. Dans la leucémie myéloïde, ce sont les myélocytes et les éosinophiles qui tendent à disparaître, en même temps que les hématies nucléées : ces différents éléments anormaux deviennent alors rares ou absents, et, par ce caractère encore, le sang tend à se rapprocher de l'état normal.

Par contre, dans la leucémie lymphoïde, la prédominance de lymphocytes persiste, et, même si le nombre total des leucocytes est redevenu normal, on constate encore une lymphocytose notable, qui descend rarement au-dessous de 80 à 70 p. 100.

Ce traitement par la radiothérapie, d'apparence si efficace, donne-t-il constamment des résultats heureux, et ces résultats sont-ils définitifs ?

Il n'en est malheureusement ainsi, ni pour l'un, ni pour l'autre point de vue.

Dans la leucémie lymphatique, on peut compter sur une améliora-

tion dans la proportion de 2 cas sur 3. Elle est d'autant plus probable que le traitement est commencé plus tôt. Par contre, quand l'anémie est déjà notable, les chances de succès diminuent. Si la fièvre persiste, c'est que le traitement sera impuissant. Les améliorations, parfois équivalentes à de véritables guérisons, peuvent persister pendant quelques mois et même davantage, à la condition que les malades soient surveillés attentivement, et qu'à la moindre apparence de rechute on procède à de nouvelles séries d'irradiations.

C'est surtout dans la leucémie chronique myéloïde que les succès sont les plus constants, les améliorations les plus complètes et les plus durables. L'augmentation des hématies est le principal critérium de l'amélioration. Un cas est demeuré sept ans sans récidive (Barjon).

Mais tôt ou tard cette récidive finit par se montrer, et à chaque récidive l'efficacité de la radiothérapie diminue.

Quant aux leucémies aiguës, leur évolution rapide, en quelques semaines, explique l'impossibilité d'obtenir un résultat appréciable.

Les détails de technique, qui d'ailleurs se modifient et se perfectionnent de jour en jour, ne peuvent trouver ici leur place.

Disons simplement que, dans la forme lymphoïde, on irradie les paquets ganglionnaires les uns après les autres, y compris les profonds (médiastinaux, mésentériques) ; dans la forme myéloïde, il faut avant tout irradier la rate et de plus les os à moelle rouge (sternum, côtes, vertèbres, épiphyses des os longs). En ce qui concerne le nombre, le rapprochement des séances, il n'y a pas de règle absolue. En tout cas, les résultats doivent être contrôlés par des examens répétés du sang.

Il faut savoir aussi que ce traitement n'a pas toujours, il s'en faut, des effets réguliers. On a cité des cas où il demeure impuissant pendant des mois, pour manifester subitement son efficacité au moment où l'on se dispose à l'abandonner. On a vu des malades succomber alors qu'ils présentaient toutes les manifestations d'une amélioration marquée.

Quoi qu'il en soit, il doit être rigoureusement appliqué dans tous les cas.

Quant au mécanisme d'action de la radiothérapie, il est encore indéterminé : porte-t-il sur les organes hématopoïétiques, sur le sang circulant, sur un agent pathogène microbien ou parasitaire ? est-il producteur de leucolysines ? Toutes ces théories ont été défendues, mais aucune d'elles ne peut être définitivement adoptée.

Radiumthérapie. — Des expériences d'Aubertin et Delamarre ayant montré la similitude d'action sur le sang des rayons X et du

radium, ce dernier a été essayé dans les leucémies, en particulier dans des cas où la radiothérapie avait échoué.

D'une étude de Rénon, Degrais et Desbouis, il résulte que la radiumthérapie a une action immédiate extraordinairement puissante sur la leucémie myéloïde, quand on utilise sur la rate des doses massives de sulfate de radium, appliquées pendant 24 ou 48 heures et réparties sur une surface de 500 à 600 centimètres carrés. L'effet se prolonge

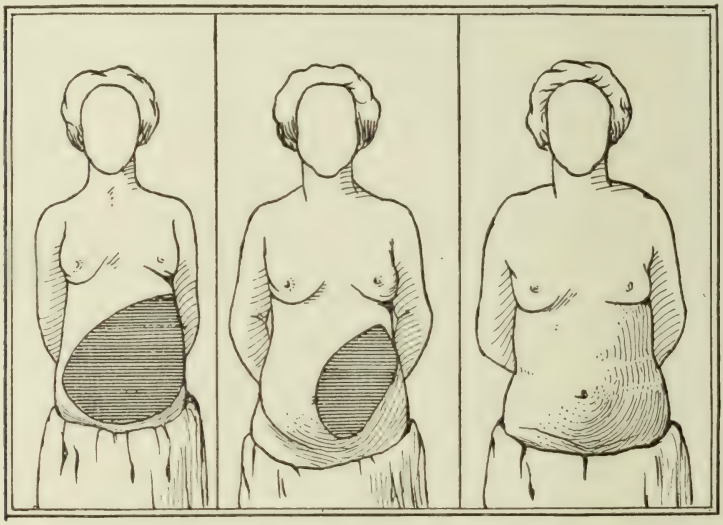


Fig. 18. — Splénomégalie de la leucémie myéloïde et sa diminution sous l'influence du traitement par le radium.
(D'après Rénon, Degrais et Desbouis.)

A gauche : Dimensions de la rate, avant l'irradiation de l'organe; — Au milieu : Dimensions de la rate, après quatre applications de radium sur la région splénique, soit après cinquante et un jours de traitement; — A droite : Dimensions de la rate après cinq applications de radium sur la région splénique, soit après six mois de traitement et quatre mois après la dernière application de radium. La rate, devenue normale, n'est plus perceptible dans l'abdomen.

ensuite de 8 à 20 jours après les applications : on voit des rates, qui occupent toute la cavité abdominale, diminuer de volume et fondre rapidement pour arriver à leur volume normal après 3, 4 ou 5 applications (fig. 18). Le nombre des globules blancs tombe ; la formule leucocytaire se transforme ; les myélocytes disparaissent. Après 3 ou 4 séances, le nombre des globules blancs redevient normal, s'abaissant même parfois au-dessous du chiffre physiologique. Le nombre des globules rouges s'élève. L'état général se transforme à vue d'œil, la fièvre disparaît, le poids augmente, les forces reviennent rapidement.

Après 4 à 6 semaines de traitement, le malade semble guéri. En réalité, il ne l'est pas : la guérison n'est qu'apparente. Plusieurs semaines ou plusieurs mois après cessation du traitement, les signes de la leucémie reparaissent. Les globules blancs augmentent de nombre, la formule redevient myélocytaire, la rate augmente à nouveau de volume. Si l'on recommence la radiumthérapie, son action n'est plus la même ; les chutes de nombre des leucocytes sont moins grandes, la diminution de la rate est plus longue à s'effectuer. Il s'est produit une accoutumance au radium ; celui-ci finit par n'avoir plus d'action et le malade peut succomber au bout d'un temps variable, parfois plus de 2 ans après le début du traitement.

Il faut signaler qu'à la suite de chaque application, il existe des crises de diarrhée qui durent de 1 à 3 jours.

En somme, ce traitement donne des effets assez comparables aux rayons X : amélioration de l'état général, augmentation des hématies, retour à la leucocytose normale. Mais ces effets sont, ici aussi, passagers ; les récidives se montrent après quelques mois, et le traitement appliqué de nouveau perd toute efficacité. Il n'est pas douteux cependant que l'on obtient par lui une notable survie.

Peut-on dire qu'il lui soit supérieur ? Certainement non. Mais il donne des résultats extraordinairement rapides, puisqu'on a pu obtenir en 30 jours, après 4 ou 5 applications, la rétrocession complète des accidents. D'autre part, il présente un autre avantage : c'est d'être facilement applicable chez des malades non transportables.

Emploi du thorium et du benzol. — Signalons enfin des médicaments d'usage plus récent encore, le thorium X, le benzol, les métaux colloïdaux.

Le *thorium* X est dérivé du thorium, lequel provient des résidus de la fabrication des manchons à incandescence. C'est un corps radioactif, soluble dans l'eau, par conséquent susceptible d'être employé en injections hypodermiques ou intra-veineuses. Il se fixe d'une façon élective dans la moelle osseuse et la rate. Son action sur les leucocytes paraît être la même que celle de la radiothérapie. Les rares observations publiées ne sont pas très favorables; après un succès momentané on a dû avoir recours aux rayons, qui se sont montrés efficaces. D'autre part cette substance perdrait rapidement ses propriétés, et devrait donc être utilisée peu après sa fabrication (1 à 2 jours), ce qui en rend l'emploi difficile.

Quant au *benzol* ou benzène, qui est expérimentalement un destructeur énergique des leucocytes, il s'est montré plus efficace que le précédent

dans les leucémies. Dans la plupart des cas, on a noté une diminution considérable des leucocytes, en même temps que la diminution de volume de la rate, l'abaissement de la température, l'amélioration de l'état général.

On a utilisé le benzol par la bouche et en injections hypodermiques ; mais ces dernières sont fort douloureuses. On a prescrit le médicament en capsules gélatineuses, contenant chacune 0 gr. 50 de benzol et 0 gr. 50 d'huile d'olive, à raison de 2 capsules après chaque repas (dose initiale), puis de 3 et de 4.

Aubertin et Parvu préfèrent le mode plus simple d'administration par gouttes : XXX gouttes à chacun des deux ou trois principaux repas, dans du sirop de groseilles, dans du lait ou, mieux, dans du vin. On doit porter graduellement la dose quotidienne jusqu'à CX gouttes.

Il vaut mieux administrer le benzol à doses faibles et longtemps continuées, que de l'administrer à doses fortes et intermittentes. Comme pendant le traitement par la radiothérapie, il sera nécessaire d'avoir recours à de fréquents examens hématologiques, pour éviter une destruction massive de leucocytes dépassant le but à atteindre. Il faudra, d'autre part, surveiller les urines : l'apparition d'albumine exigera la suppression de la médication.

On ne doit pas perdre de vue, en effet, que le benzol n'est pas un médicament inoffensif ; le foie, les reins peuvent être lésés par lui.

En fait, ce mode de traitement ne peut remplacer la radiothérapie, mais peut être avantageusement combiné avec elle, qu'on les emploie soit alternativement, soit d'une façon simultanée.

Cette action favorable n'a été constatée que dans la leucémie chronique ; dans les leucémies aiguës, il paraît inefficace ou dangereux.

Quant au mécanisme de son action, il est double, d'après les recherches de Vaquez et J. Yacoel, et s'exerce à la fois sur les globules blancs et sur les organes hématopoïétiques.

Les globules blancs, normaux ou pathologiques, sont toujours leucolysés par le benzol, mais à des degrés variables, et l'intensité du phénomène est proportionnelle à la dose employée.

D'autre part, cette action leucolytique présente deux modalités.

Dans l'une elle est directe : les leucocytes et, principalement les leucocytes pathologiques, sont détruits dans le sang sur place, en même temps qu'il y a inhibition des centres en surproduction leucocytaire.

Dans l'autre, indirecte : la leucolyse est due à une auto-leucolysine ou au ferment leucolytique engendré par les leucolyses répétées. Cette leucolyse persiste dans l'intervalle des cures. Elle est identique à celle

que l'on observe chez les sujets traités par les rayons X, et alors que les irradiations sont suspendues.

Parmi les globules blancs, ce sont les myélocytes qui sont particulièrement sensibles à l'action du benzol. Ils diminuent considérablement de nombre et peuvent même arriver à disparaître complètement, mais d'une façon transitoire, car ils réapparaissent lorsque le traitement a été cessé depuis un certain temps.

Par contre, les globules blancs des individus normaux opposent une forte résistance à la toxicité du benzol.

On peut enfin essayer les *métaux colloïdaux :* on a constaté, en effet, qu'aussitôt après l'injection des ferments métalliques dans les masses musculaires, il se produit un abaissement notable du nombre des globules blancs.

Après cette chute, le nombre des globules remonte un peu, mais se maintient, cependant, à un taux inférieur à celui d'avant l'injection.

Les métaux colloïdaux agissent donc chez les leucémiques d'une façon analogue, mais moins efficace que la radiothérapie et le benzol.

CHAPITRE VI

DES HÉMOGLOBINURIES

Par Ph. Pagniez.

Le passage dans l'urine de la matière colorante du sang est un phénomène très particulier qui a dès longtemps retenu l'attention des observateurs. Ce passage, c'est-à-dire l'hémoglobinurie, n'est qu'un symptôme dont toute la valeur dépend des conditions dans lesquelles il se produit. Il peut n'être qu'un simple épisode survenant comme complication au cours d'états infectieux avec plus ou moins de tendance aux hémorragies. S'il n'était que cela il n'aurait suscité qu'un intérêt limité; mais à côté de ces hémoglobinuries symptomatiques il y a d'autres formes, et, en particulier, une forme d'hémoglobinurie qui survient à l'état isolé, qui, par son étrangeté, par son caractère très spécial a fortement intrigué les médecins et suscité de très nombreuses recherches ayant conduit aux découvertes les plus curieuses sur la pathologie humorale.

L'hémoglobinurie est donc quelquefois un symptôme contingent, quelquefois le symptôme essentiel d'une maladie très spéciale, quelquefois encore une complication d'ordre toxique ou médicamenteux. C'est dire qu'il faut en clinique étudier *des* hémoglobinuries.

Il semble qu'une des meilleures façons de mettre un peu d'ordre et de clarté dans cette question fort complexe est de commencer par prendre connaissance de quelques notions de laboratoire qui la concernent.

L'hémoglobinurie. — Voyons d'abord ce qu'est une *urine hémoglobinurique*. C'est une urine teintée de façon plus ou moins accusée et dont la couleur va du rose pâle au rouge-brun malaga. En présence d'une urine de ce genre deux examens de laboratoire s'imposent immédiatement : un examen spectroscopique, un examen microscopique. L'examen spectroscopique qui peut s'effectuer au lit même

du malade ne demande que l'emploi du petit spectroscope à main. En examinant avec cet instrument l'urine placée dans un tube, un verre, ou mieux une petite cuve à parois parallèles on constate l'existence des raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine dans la région du jaune et du vert (V. p. 41) ou quelquefois de celles de la méthémoglobine. Mais cette réaction spectroscopique pourrait aussi bien être due à la présence de sang dans l'urine. Aussi est-il indispensable de faire un examen microscopique rapide qui permet de constater dans cette urine teintée l'absence de globules rouges. Ces deux faits : présence d'hémoglobine, absence de globules, sont pathognomoniques et permettent en quelques minutes d'affirmer qu'on a affaire à une hémoglobinurie et non à une hématurie.

HÉMOGLOBINURIE EXPÉRIMENTALE

L'hémoglobinurie apparaît, nous l'avons dit, dans des conditions très diverses, mais expérimentalement rien n'est plus simple que de produire une hémoglobinurie. Il suffit d'injecter dans les veines d'un animal en expérience une quantité suffisante d'hémoglobine obtenue en laquant du sang par l'eau distillée. L'hémoglobine introduite dans le torrent circulatoire est en effet rapidement éliminée, mais à condition que son taux de concentration dans le plasma soit suffisant, car il y a un seuil pour l'élimination de l'hémoglobine. Ce seuil a un niveau tel qu'il ne peut être franchi que quand il y a en liberté dans le plasma une quantité d'hémoglobine correspondant à environ 1 /60 de la masse du sang (Ponfick) ; exactement 1 /57 d'après J. Camus.

Quand ce taux n'est pas atteint, l'hémoglobine est incapable de franchir le filtre rénal, et elle est reprise par le foie et la rate.

Cette hémoglobinurie expérimentale, facile à obtenir en particulier chez le chien, s'accompagne *d'hémoglobinhémie*, c'est-à-dire que le plasma est teinté par l'hémoglobine. Pour s'en assurer on n'a qu'à recueillir une petite quantité de sang dans un peu d'un liquide anticoagulant, comme les solutions d'oxalate ou de fluorure, et à centrifuger aussitôt ; on obtient ainsi un plasma teinté en rose plus ou moins foncé, qui, au spectroscope, donne les raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine.

Au lieu d'injecter dans les veines une solution d'hémoglobine, on peut provoquer dans les vaisseaux mêmes la destruction des globules et la mise en liberté de leur pigment. L'injection d'eau distillée doit être considérable pour amener une destruction assez grande

pour aboutir à l'hémoglobinurie, mais il y a des poisons globulaires qui agissent à doses minimes et qui donnent facilement de l'hémoglobinurie telle la *toluylène-diamine.*

A côté de ces poisons chimiques il faut mentionner les *sérums.* D'abord, certains sérums très toxiques d'une espèce à l'autre, comme le sérum d'anguille, très fortement hémolysant pour les globules de lapin en particulier. Puis les sérums préparés (V. le chapitre *Hémolyse*). En injectant des doses appropriées de ces sérums on produit une destruction globulaire massive qui se traduit par une hémoglobinurie précédée d'hémoglobinhémie.

Lesné et Ravaut ont étudié chez le lapin et le chien les relations de l'hémoglobinurie avec la cholurie et l'urobilinurie. Ils ont vu que ces diverses éliminations sont question de dose et d'activité de la substance hémolysante employée. L'hémolyse massive a pour conséquence l'hémoglobinurie, l'hémolyse minime a pour conséquence l'urobilinurie et l'hémolyse moyenne est suivie de cholurie avec urobilinurie. Ces diverses éliminations peuvent se succéder chez le même animal et à l'hémoglobinurie fait suite un stade de cholurie, suivi lui-même d'un stade d'urobilinurie.

L'hémoglobinurie est donc un symptôme facile à produire expérimentalement et qui dans les conditions que nous venons d'indiquer, est toujours précédée d'hémoglobinhémie, la quantité d'hémoglobine libre devant être relativement considérable pour franchir le rein.

Tout ceci n'est vrai que pour l'hémoglobine globulaire ; en effet, J. Camus et Ph. Pagniez ont montré, que *l'hémoglobine musculaire* a un seuil d'élimination tout différent. Il y a là une distinction importante dont nous aurons à faire état plus loin.

HÉMOGLOBINURIES TOXIQUES

Nous venons de voir qu'expérimentalement l'injection de certaines substances toxiques pouvait donner de l'hémoglobinurie. On a pu en clinique observer l'hémoglobinurie au cours de certaines intoxications. C'est ainsi qu'on l'a constatée après empoisonnement par l'*acide phénique, l'hydrogène arsenié, le chlorate de potasse, les acides chlorhydrique, sulfurique, pyrogallique,* etc. On l'a vue également après les *brûlures,* au cours de l'empoisonnement par *certains champignons,* dans les intoxications par le *venin de serpent.*

Il s'agit alors d'un symptôme plus ou moins important, coexistant avec d'autres signes d'intoxication. Il peut d'ailleurs passer au pre-

mier plan et devenir l'occasion d'un grand danger par son intensité même. En effet, si l'élimination du pigment est trop massive elle aboutit à l'encombrement des tubes contou nés et quand la situation se prolonge, la mort peut résulter de cette occlusion du rein.

Il n'y a pas lieu d'insister sur ces hémoglobinuries qui tant, au point de vue clinique qu'au point de vue pathogénique, sont d'interprétation très simple.

Une autre variété d'hémoglobinurie toxique est celle qu'on peut observer après la *transfusion du sang* quand on n'a pas pris la précaution de s'assurer que les sangs du donneur et du récepteur peuvent être mélangés sans réaction. Il s'agit alors d'une véritable expérience d'hémolyse *in vivo*. J'ai eu l'occasion pendant la guerre d'en observer un très bel exemple qui n'a eu d'ailleurs aucune suite grave, l'hémoglobinurie ayant été le seul signe d'intolérance manifesté par l'organisme du malade transfusé.

HÉMOGLOBINURIES INFECTIEUSES

Dans un certain nombre de maladies infectieuses on voit l'hémoglobinurie survenir à titre de complication, en particulier dans les formes hémorragiques. Elle a été notamment observée dans la *variole*, la *scarlatine*, la *pneumonie*, la *diphtérie*, la *fièvre typhoïde*, le *typhus*. Elle a été signalée par M. Hayem dans le *rhumatisme articulaire aigu*. Il est probable que souvent l'hémoglobinurie dans ces conditions est la conséquence de l'action d'un germe aux propriétés spécialement hémolysantes, comme le sont certaines races de streptocoques. Elle pourrait aussi résulter d'un déséquilibre dans les propriétés hémolysantes et antihémolysantes normales du plasma. Il y a là une question qui aurait besoin d'être reprise avec les techniques modernes : examen immédiat du plasma centrifugé, recherches des propriétés hémolysantes du sérum ou des races microbiennes iso'ées, etc.

Parmi les hémoglobinuries infectieuses, il faut mettre à part *la fièvre bilieuse hémoglobinurique* qui, relativement fréquente, a des allures toutes spéciales, et au sujet de laquelle de longues discussions ont été poursuivies touchant la pathogénie de cette complication.

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Le nom donné à cette maladie en résume les éléments essentiels ; elle est en effet caractérisée par une pyréxie, généralement précédé de

violents frissons, par des vomissements bilieux, de l'ictère, de l'hémoglobinurie et fréquemment la diminution ou la suppression de l'urine.

Connue depuis l'antiquité et décrite par Hippocrate elle a fait au dix-neuvième siècle l'objet de nombreuses études et de discussions sur sa nature exacte. Certains ont pensé, en effet qu'elle n'était qu'une forme du paludisme; d'autres en ont fait un accident quinique ; d'autres, enfin, en font une maladie spéciale. Avant de discuter la valeur de ces différentes hypothèses nous résumerons la *symptomatologie* de la bilieuse hémoglobinurique.

L'accès a un début ordinairement brusque, se traduisant par un frisson souvent très violent. La fièvre qui le suit est de type irrégulier, tantôt intermittente, tantôt rémittente, tantôt irrégulière. Soit déjà pendant le frisson, soit plus tard, le malade est pris de douleurs lombaires, ou dans les flancs, avec envie d'uriner. Il émet une urine foncée, de couleur malaga, quelquefois presque noire.

Très rapidement les symptômes bilieux se manifestent qui vont achever de donner à la maladie sa physionomie : vomissements d'abord porracés, puis bilieux, parfois très abondants, diarrhée bilieuse, douleurs hépatiques et épigastriques. Plus tard les téguments, la sclérotique s'imprègnent de pigment et se teintent de jaune.

Peu à peu les sueurs profuses apparaissent, la fièvre s'abaisse et les urines s'éclaircissent. Le tout a duré quelques jours pendant lesquels l'hémoglobinurie a pu persister ; le plus habituellement elle ne dure que quelques heures ; quelquefois elle reparaît à chaque élévation de température. La crise est toujours accompagnée d'une déglobulisation rapide, quelquefois très accusée, qui peut atteindre le taux observé dans les accès pernicieux.

L'accès hémoglobinurique peut être très bref, ou se prolonger pendant des jours, ou même des semaines ; il peut être très grave, soit par l'intensité des phénomènes pyrétiques et bilieux, soit par l'importance de l'hémoglobinurie qui rapidement aboutit à l'oligurie et à l'anurie. Dans les cas sévères, la mort est la règle, soit par adynamie, soit par apparition de phénomènes algides ou comateux, soit par la persistance de l'anurie et l'apparition de phénomènes d'urémie.

L'urine des accès de bilieuse hémoglobinurique a les caractères que nous connaissons aux urines hémoglobinuriques : riche en pigment, trouble et laissant déposer un abondant sédiment composé de cylindres hyalins, hémoglobiques et d'une matière granuleuse brunâtre. La coloration souvent noire, serait due à la présence simultanée d'hémoglobine et d'urobiline. Ces urines sont riches en albumine et restent albumineuses pendant plusieurs jours quand l'hémoglobine en a disparu

A n'en pas douter on est en présence d'un syndrome lié à une brusque et massive destruction de globules. L'hémoglobinhémie a été d'ailleurs constatée par de nombreux observateurs ; elle a été discutée surtout au temps où on la cherchait mal et les constatations positives sont devenues d'autant plus nombreuses que la recherche était mieux faite. L'hémolyse massive, mettant en liberté une grande quantité de pigment a pour conséquences, comme dans les expériences rappelées plus haut et l'hémoglobinurie et l'encombrement des voies biliaires avec comme corollaire les phénomènes bilieux.

Quelle est *la cause* de cette crise brutale d'hémolyse ? L'anatomie pathologique est incapable de la révéler. Elle montre seulement des lésions de congestion rénale et d'encombrement des tubuli par le pigment, de l'hypertrophie du foie et de la rate.

Les données de la clinique, l'anamnèse, l'étude des conditions dans lesquelles se produit l'accès de bilieuse hémoglobinurique ont amené à discuter trois interprétations *pathogéniques* principales.

Pour beaucoup d'auteurs il s'agit d'une *manifestation du paludisme*, et la bilieuse hémoglobinurique doit prendre place à côté des formes pernicieuses. Son apparition, exclusive disent certains, chez d'anciens paludéens, la présence d'hématozoaires (pl. præcox, pl. vivax, pl. malariæ) fréquemment constatée au début de l'accès dans le sang des malades, l'existence chez eux d'une forte leucocytose mononucléaire sont autant d'arguments de grande valeur.

D'autres auteurs, et en particulier des Grecs et des Italiens (Veretas, Tomaselli, Grocco, etc...), tout en admettant l'apparition chez des paludéens ont pensé que la crise ictéro-hémoglobinurique était *due à la quinine*. Cependant la quinine n'est pas hémolysante expérimentalement (J. Camus) d'autre part les accidents de la bilieuse hémoglobinurique ne s'observant pas partout ne seraient produits par la quinine que dans certains pays, ce qui est peu vraisemblable. La théorie quinique n'a donc guère de partisans aujourd'hui, mais les médecins coloniaux admettent que « la quinine peut provoquer chez certains sujets les manifestations cliniques de la fièvre à urines noires » (Manson).

Son administration serait particulièrement à craindre à ce point de vue chez certains types de malades qui ont une susceptibilité spéciale, tels les créoles blancs, les métis, etc. Mais la quinine ne serait pas plus spécifiquement efficace à ce point de vue que d'autres médicaments (antipyrine, phénacétine, etc.) ou que d'autres causes « déchaînantes » comme le refroidissement ou la fatigue. En tout cas, de cet ensemble de recherches sur la quinine, il est résulté que dans les pays à bilieuse hémoglobinurique on peut administrer de la quinine, mais en en surveillant

les effets et que quand on est en présence d'un cas de fièvre hémoglobinurique il est inutile et même dangereux de la traiter par la quinine.

Enfin une troisième théorie fait de la bilieuse hémoglobinurique *une maladie s éciale*, indépendante du paludisme ; elle est soutenue par d'éminents spécialistes de la pathologie tropicale (Manson; Sambon) et s'appuie sur un ensemble d'arguments très impressionnants. En effet, s'il est vrai que cette maladie s'observe dans les pays à malaria, il est tout à fait surprenant de voir qu'elle ne s'observe pas dans tous les pays à malaria et que sa distribution ne coïncide avec celle d'aucun des types connus de paludisme. D'autre part, s'il est exact qu'elle apparaît souvent chez de vieux paludéens ce n'est pas là une règle absolue et l'on a pu recueillir des observations de bilieuse hémoglobinurique survenue chez des sujets jusqu'alors sains, indemnes de paludisme et séjournant depuis quelques mois seulement dans une région où sévissait la maladie. Et dans un bon nombre de cas, l'examen du sang est toujours resté négatif au point de vue de la présence des hématozoaires. Aussi, pour toutes ces raisons, les partisans de la spécificité admettent-ils que la bilieuse hémoglobinurique est une maladie spéciale due à un parasite encore inconnu, probablement du type des Babesia qui causent chez les animaux la fièvre du Texas, maladie où l'on voit aussi survenir l'hémoglobinurie.

Comme la bilieuse hémoglobinurique a une distribution assez analogue à celle du paludisme on se trouverait très souvent en présence de sujets qui ont subi les deux infections, d'où l'erreur pendant longtemps commise d'attribuer à la bilieuse hémoglobinurique une origine paludéenne.

Seuls, les coloniaux seront à même de trancher le débat. Pour qui ne juge que sur pièces il semble qu'on soit là en présence d'un accident para-paludéen qui a, comme condition essentielle le paludisme antérieur avec les lésions variées qu'il entraîne, en particulier celles du foie et comme cause déterminante des conditions multiples d'ordre climatique et tellurique, alimentaire, médicamenteux, etc., qui se trouvent au maximum réalisées dans certains pays, en particulier dans la zone tropicale, d'où un territoire spécial à fièvre bilieuse hémoglobinurique.

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE A FRIGORE

Il s'agit ici d'une maladie dans laquelle l'hémoglobinurie constitue le symptôme essentiel, mais accompagné de tout un ensemble clinique important

Décrite pour la première fois en 1864 par Harley sous le nom d' « intermittent hematuria », de nombreuses observations en furent publiées par les auteurs anglais et allemands. Puis Murri, en Italie, y consacra plusieurs travaux. En France, Lépine, Robin l'étudièrent particulièrement. En 1881, Mesnet publia une observation restée classique. Dans les 20 dernières années de nombreux travaux ont été consacrés à cette maladie, surtout à sa pathogénie. Nous aurons occasion de les signaler.

Étude clinique. — L'hémoglobinurie paroxystique atteint surtout l'homme entre 20 et 40 ans ; elle est souvent héréditaire et familiale. On a insisté sur la très grande fréquence de la *syphilis*, soit acquise, soit héréditaire, dans le passé des malades. La maladie est caractérisée par les accès, et ceux-ci ne surviennent pas spontanément mais sont provoqués d'une façon presque exclusive par l'exposition au froid. C'est dire que les accès sont plus fréquents en hiver. L'action du froid n'a pas besoin d'être de longue durée ni très vive, et chez certains sujets particulièrement sensibles il suffit par exemple d'une immersion un peu prolongée des mains dans l'eau froide pour provoquer un accès. Habituellement, cependant, l'exposition au froid pour être efficace doit être d'une demi-heure ou d'une heure. Quinze à vingt minutes après s'être exposé au froid le sujet ressent un frisson, une sensation de froid aux pieds, de la céphalalgie, de la rachialgie. La face pâlit, les lèvres se cyanosent. La température qui était normale, monte à 38°, 39°. Il existe une sensation de vertige ; exceptionnellement des nausées, des vomissements.

L'urine, qu'il faut recueillir fréquemment, de demi-heure en demi-heure environ, pour en bien suivre toutes les modifications, ne tarde pas à se colorer ; elle devient rose, puis rouge vin de Bordeaux, se fonce encore et atteint la couleur du malaga. La teinte décroît ensuite suivant une gamme descendante et en même temps les urines augmentent d'abondance. On signale que souvent l'urine atteint d'emblée ou du moins très rapidement le maximum de sa teinte. En quelques heures la crise est terminée, le malade ne conservant que de la fatigue, un certain degré de pâleur et une coloration un peu jaunâtre du teint. Souvent, à la fin de l'accès, apparaissent des transpirations.

Pendant la crise les urines présentent les caractères communs à toutes les urines hémoglobinuriques et qu'on a vus plus haut. Elles ont de plus quelques particularités sur lesquelles ont insisté les auteurs. Elles sont habituellement troubles et leur trouble tient à la présence de débris granuleux, réunis ou non en cylindres. Quelquefois ces débris

granuleux traités par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique donnent la réaction du bleu de Prusse et par conséquent sont constitués de dérivés ferriques provenant de la destruction globulaire. On peut en effet trouver dans le sédiment des cristaux d'hématine, d'hématoïdine, mélangés à des urates et à des oxalates. Indépendamment de l'hémoglobine qui donne à l'urine ses caractères spectroscopiques et microscopiques, l'albumine y existe. Elle peut même apparaître avant l'hémoglobine dans l'urine et surtout y persister alors que l'hémoglobine a déjà disparu.

Phénomène très important, on peut observer des accès avortés qui se traduisent seulement par quelques frissons, des bâillements et une ou deux mictions d'urines non colorées *mais albumineuses*.

Par contre, certains accès prennent une allure tout particulièrement violente. Les signes de réaction sont très accusés, les urines rares sont extrêmement foncées et diverses manifestations cutanées apparaissent. Ce sont l'urticaire et le purpura, des œdèmes aigus, des ecchymoses phlycténoïdes aux oreilles et même des plaques de gangrène partielle du nez, des oreilles, des joues, des membres inférieurs. L'intensité des accès est dans une importante mesure fonction de la durée de l'exposition au froid et de l'acuité de celui-ci. C'est ainsi que chez une des malades que Widal a longuement étudiées l'immersion des mains pendant 15 minutes dans l'eau à 15° provoquait l'apparition d'une crise très légère ; l'immersion pendant 30 minutes dans l'eau à 10° provoquait une forte crise se prolongeant plusieurs heures.

La répétition des accès est extrêmement variable suivant les cas. Certains malades conservent toujours leur susceptibilité ; d'autres la perdent, soit temporairement, soit définitivement, d'une façon spontanée ou après traitement, particulièrement après traitement spécifique.

Examen du sang. — Une maladie aussi singulière devait susciter et a suscité en effet une quantité de recherches sur le sang de ces malades. Il faut sérier et grouper les particularités mises en évidence par ces recherches.

1° Dans une première catégorie nous trouvons les faits qui ont trait seulement aux *pertes en globules subies par le sang*. On a constaté en effet que pendant la crise le taux globulaire s'abaisse (Clément et Lépine, Vaquez et Marcano) ; le taux de l'hémoglobine fléchirait même plus vite que le taux des globules. Les hématies se reforment rapidement après la crise et, en quelques jours, la richesse globulaire revient à son taux antérieur (Hayem, Vaquez et Marcano) ;

2° Un autre chapitre a trait aux *modifications de la coagulation*

chez l'hémoglobinurique. Celles-ci sont variables suivant le moment où est fait l'examen. Le sang prélevé pendant la crise se coagule, mais ultérieurement il peut présenter un phénomène bien mis en évidence par Hayem : *la redissolution du caillot;* celui-ci pouvant disparaître complètement. Ces troubles graves de la coagulation coexistent habituellement avec le laquage du sérum.

Quand le sang est prélevé non plus pendant l'élimination du pigment par l'urine, mais avant celle-ci et très peu de temps après l'exposition au froid on constate de l'hypercoagulabilité avec irrétractilité du caillot par diminution ou absence des plaquettes (Widal, Abrami et Brissaud) ;

3° Enfin dans un troisième groupe de faits on peut réunir les modifications touchant *l'hémolyse.* Pendant la crise on a constaté maintes fois de *l'hémoglobinhémie.* Il faut à ce sujet distinguer entre les observations anciennes et les observations faites dans ces dernières années. En effet, les qualités du *plasma* n'ont presque jamais été envisagées dans les observations anciennes qui ne tenaient compte que de l'état du *sérum.* Or, nous venons de voir que celui-ci peut se colorer *in vitro.* Pour parler d'hémoglobinhémie il faut de toute nécessité envisager les qualités du plasma. Ceci dit, les cas d'hémoglobinurie avec hémoglobinhémie sont nombreux et indiscutables, mais il y en a d'autres dans lesquels on n'a pu trouver d'hémoglobinhémie. Il faut bien tenir compte à ce sujet du moment où a été recueilli le sang. En effet, si la prise n'est faite que tardivement, pendant l'élimination d'hémoglobine par l'urine, il est possible que le résultat soit négatif parce que l'heure de l'hémoglobinhémie est déjà passée s'il s'est agit d'une crise de durée limitée. Compte tenu de ces précautions, il semble que l'hémoglobinhémie manque vraiment dans quelques cas. Mais d'une façon tout à fait exceptionnelle.

En dehors de la crise on peut constater d'importantes modifications sanguines. Ehrlich a montré qu'on pouvait chez ces malades, en plongeant dans l'eau glacée un doigt ligaturé à sa base, ou une main ligaturée au poignet, provoquer dans le sang ainsi immobilisé une *hémoglobinhémie locale.* Ce *signe d'Ehrlich* est inconstant, mais sa démonstration fut importante puisqu'elle a établi le rôle du froid en dehors de toute action viscérale.

Un autre phénomène sanguin de même type,et qui a suscité quantité de recherches, a été décrit par Donath et Landsteiner. Voici en quoi il consiste : on mélange des globules rouges du malade et du sérum du malade. Le mélange est immergé dans la glace fondante pendant une demi-heure puis, porté à l'étuve à 37°. Il se produit une hémolyse

Celle-ci n'est pas le fait d'une fragilité spéciale des hématies de l'hémoglobinurique, car l'hémolyse se produit également en remplaçant les globules du malade par d'autres globules. Ce *phénomène de Donath et Landsteiner* montre qu'il existe dans le sérum des hémoglobinuriques une substance hémolysante vis-à-vis des globules, dont l'action est favorisée par le froid. Cette réaction a été constatée dans de nombreux cas d'hémoglobinurie, mais c'est encore un phénomène inconstant ainsi que le montrent les observations négatives de Meyer et Hemmerich, d'Hijmans van den Bergh, etc... Graff et Muller dans une série particulièrement noire, ne l'auraient rencontré qu'une fois sur sept cas, mais c'est une proportion qui est certainement tout à fait exceptionnelle.

Widal et Rostaine ont étudié de plus près les conditions de production du phénomène de Donath et Landsteiner. Ils ont mis en évidence ce fait très curieux que l'hémolyse ne dépend pas d'une propriété globulicide spéciale du sérum ; elle relève d'une *insuffisance momentanée de l'antihémolysine* qui dans le plasma normal fait équilibre aux propriétés hémolysantes.

Dans l'hémoglobinurie la *résistance globulaire* vis-à-vis des solutions salées est normale en dehors des crises, et même au moment des crises quand sous l'influence du froid commence à apparaître l'hémoglobinhémie (Widal). Cette résistance a cependant été trouvée diminuée dans certains cas exceptionnels (Achard et Feuillié).

Si la résistance globulaire vis-à-vis des solutions salées hypotoniques est normale, il existe, chez certains hémoglobinuriques, une fragilité spéciale des globules vis-à-vis du sérum humain normal. Cette particularité a été vue et étudiée par Salin ; elle a été observée également par Lévy-Valensi et Hijmans van den Bergh.

Anatomie pathologique. — Avant d'étudier la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique nous résumerons les données établies touchant *l'anatomie pathologique*. Celles-ci ont été fournies par quelques autopsies, dont une, particulièrement connue, faite par Dieulafoy et Widal. Les lésions rénales qu'elles ont permis de constater sont analogues à celles qu'on a rencontrées à l'autopsie de cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, ou d'hémoglobinurie toxique. Il s'agit en effet de lésions dues à l'élimination pigmentaire. Les reins volumineux ont une coloration jaune-chamois dans leur partie corticale, ou sont parsemés de taches café au lait. Au microscope, on constate que l'élimination pigmentaire (comme celle de l'indigo dans l'expérience classique)

se fait par les tubes contournés et les branches ascendantes des anses de Henley, à l'exclusion des glomérules et des tubes à épithélium clair.

Quand l'élimination a été massive la structure des tubuli peut être absolument bouleversée, la lumière étant remplie d'un amoncellement de pigment et les cellules se montrant plus ou moins disloquées, leurs noyaux masqués par le pigment. A des degrés moindres on voit que l'élimination pigmentaire se fait par les cellules épithéliales dont le protoplasma est infiltré de granulations pigmentaires. Il s'agit de pigments ferrugineux dont la nature peut être facilement mise en évidence par les réactions chimiques appropriées. En traitant les coupes par le ferro-cyanure de potassium, puis par l'acide chlorhydrique, on voit en effet le pigment se colorer et donner la réaction du bleu de Prusse. De même par le sulfhydrate d'ammoniaque obtient-on la coloration noire des dérivés ferriques.

Au résumé, lésions secondaires traduisant l'élimination à travers le rein de pigments d'origine sanguine.

Pathogénie. — Il y a peu de maladies qui aient suscité autant d'interprétations pathogéniques que l'hémoglobinurie paroxystique.

Ce ne serait guère répondre à l'esprit qui régit la publication de ce traité que de donner un exposé détaillé de toutes les théories proposées Je les indiquerai cependant, mais ne développerai que celles qui me paraissent correspondre le mieux à la réalité des phénomènes.

Avant de discuter ces théories il est indispensable de rappeler les notions essentielles acquises. Il y en a deux qui dominent toute discussion : 1° l'action du froid joue un rôle considérable et tout à fait spécial dans le déclenchement de la crise; 2° l'hémoglobinurie est fréquemment, sinon constamment, précédée par de l'hémoglobinhémie et il existe chez l'hémoglobinurique des modifications globulaires et plasmatiques. Toute théorie qui ne cadrera pas avec ces faits aura chance d'être fausse ou incomplète.

C'est pourquoi je n'insisterai pas sur l'hypothèse de l'hémoglobinurie par hémolyse dans les voies d'excrétion urinaire. L'hémoglobinurie paroxystique n'est certainement pas une hémoglobinurie *urinaire.*

Elle ne paraît pas non plus dans la grande majorité des cas être d'origine *musculaire* (V. ce chapitre).

Il intervient certainement dans la crise d'hémoglobinurie un *élément nerveux* important, en ce sens que l'action du froid s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux qui commande à l'ensemble des modifications vasculaires, tissulaires et dès lors humorales. Mais la

théorie nerveuse et vaso-motrice de Murri est tout à fait hors d'état de nous donner une interprétation satisfaisante de la crise d'hémoglobinurie.

Restent deux théories pathogéniques. Toutes deux admettent que l'hémoglobine provient des globules rouges. L'une suppose que l'hémoglobine est mise en liberté au niveau du rein. L'autre que l'hémolyse a lieu dans le sang circulant, ou dans les organes hémopoïétiques : l'hémoglobinhémie étant le stade précurseur de l'hémoglobinurie.

La théorie rénale a été très en faveur il y a quelque trente ans avec les travaux d'Hayem, de Robin, de Lépine. Abandonnée ensuite elle a été reprise par Achard et Feuillié à la suite de recherches expérimentales. Cette théorie suppose que sous l'influence du froid une congestion rénale brusque se produirait et qu'une hémolyse aurait lieu dans le parenchyme rénal avec hémoglobinurie consécutive. Il faut bien reconnaître que les bases anatomiques et expérimentales de cette théorie sont très fragiles. Si elle a cet avantage d'expliquer assez bien les particularités de certaines crises d'hémoglobinurie (cylindrurie, présence de quelques globules rouges ; crises d'albuminurie sans hémoglobinurie), elle est vraiment tout à fait hors d'état de nous donner une interprétation de l'hémoglobinhémie et des modifications sanguines que nous avons vues : phénomène d'Ehrlich, épreuve de Donath et Landsteiner, épreuve de Widal et Rostaine, etc.

La théorie sanguine a rallié maintenant la majorité des auteurs et on est généralement d'accord pour penser que la crise d'hémoglobinurie est la conséquence de la mise en liberté brutale dans le sang d'une importante quantité d'hémoglobine. Quant à la façon dont se réalise ce processus d'hémolyse, elle n'est pas comprise de même par tous les auteurs.

On a vu que l'expérience de Donath et Landsteiner permet de mettre en évidence dans le sérum des hémoglobinuriques une hémolysine se fixant *in vitro* sur les globules à la suite de la réfrigération.

Widal et Rostaine, étudiant de plus près le mécanisme de ce phénomène, ont montré que le plasma sanguin des hémoglobinuriques renferme, comme celui des sujets normaux, trois substances unies en un complexe : l'alexine, la sensibilisatrice et une antihémolysine. Au lieu d'être stable à toute température comme normalement, ce complexe présente chez l'hémoglobinurique la propriété d'être dissocié par le froid. La substance antagoniste spécialement fragile, « frileuse », est immobilisée par le froid. Libérés de leur antagoniste, sensibilisatrice et alexine se fixent aussitôt sur les globules qui sont hémolysés.

Ce qui se produit *in vitro* se produirait aussi *in vivo* et c'est suivant ce mécanisme que se réaliserait la crise d'hémolyse intra-vasculaire dont l'hémoglobinhémie est le témoin et l'hémoglobinurie la conséquence. Mais on a fait remarquer que l'hémolyse ne se produit *in vitro* qu'après une réfrigération à 0°, avec laquelle n'a rien de commun l'abaissement très relatif que peut réaliser *in vivo* l'exposition au froid. Aussi faut-il penser que le mécanisme *in vivo* est encore plus complexe.

Il paraît lié, comme Widal l'a montré plus tard avec Abrami et Brissaud, à un processus d'auto-anaphylaxie qui se traduit par l'apparition d'une crise hémoclasique initiale (chute de pression, leucopénie, modification de la coagulabilité et de la réfractométrie) aussitôt après le refroidissement et avant toute hémoglobinurie.

Cette crise hémoclasique n'est pas spéciale à l'hémoglobinurie. Elle accompagne les phénomènes de brusque choc colloïdal et indique qu'au moment où elle se produit le milieu humoral est le siège d'une violente perturbation dans ses constituants. Dans l'hémoglobinurie paroxystique la crise hémoclasique est contemporaine de la brusque dissociation du complexe humoral : sensibilisatrice, alexine, antihémolysine. Ce phénomène initial de la crise correspondrait à la mise en liberté, dans le plasma, sous l'influence du froid, d'une grande quantité de sensibilisatrice et d'alexine.

Il s'agit là de phénomènes très complexes sur lesquels je ne puis insister. Mais on peut retenir de tout ceci que suivant cette conception, l'hémoglobinurie paroxystique est une maladie du plasma dont les paroxysmes correspondent à une brusque crise d'hémolyse intravasculaire, conséquence elle-même de l'instabilité spéciale d'un complexe humoral normalement indifférent aux modifications de température.

En regard de cette théorie de l'hémolyse par action plasmatique s'est développée dans ces dernières années une théorie de *l'hémolyse par fragilité ou altération globulaire*. Cette théorie se réclame d'expériences moins précises et beaucoup moins poussées que celles dont on vient de lire le résumé. Elle peut se sc ématiser ainsi: il y a des faits d'hémoglobinurie dans lesquels le phénomène de Donath et Landsteiner est négatif et où par contre on observe une fragilité spéciale des globules vis-à-vis des sérums humains normaux. Par conséquent, dans ces cas, l'hémolyse et l'hémoglobinurie qui en résulte doivent être la conséquence de cette fragilité spéciale. Il faut reconnaître que dans cette théorie tout ou presque tout nous échappe du mécanisme intime de la crise d'hémoglobinhémie, prélude de l'hémoglobinurie. La simple notion de la fragilité des globules vis-à-vis des sérums normaux est

par elle-même insuffisante à nous donner une idée du processus de l'hémolyse intra-vasculaire, premier acte de la crise d'hémoglobinhémie.

Une dernière théorie que nous n'avons pas encore mentionnée attribue à l'hémoglobinurie parox stique une origine *splénique*. Elle se réclame de l'existence, lors des crises d'hémoglobinurie, de la tumeur spodogène et de la présence dans le tissu splénique normal de substances hémolysantes. Ce sont en particulier les travaux de Gilbert et Chabrol et ceux de Nolf qui ont attiré l'attention sur ces hémolysines spléniques. La théorie splénique a fait l'objet de discussions et de controverses d'où il paraît en dernière analyse résulter que si la rate a un rôle dans la genèse des hémolysines, elle ne saurait être considérée comme le seul organe les produisant ni comme un organe jouant un rôle important dans la genèse de l'accès hémoglobinurique. Sa participation à la crise d'hémoglobinurie est surtout post-paroxystique et consiste à débarrasser le sang des débris globulaires résultant de l'hémolyse.

Il paraît impossible encore, aujourd'hui, de formuler en termes précis une pathogénie définitive de l'hémoglobinurie paroxystique. Toutefois, la théorie plasmatique me paraît celle qui serre de plus près les faits cliniques et hématologiques. Elle peut faire état d'un ensemble de constatations que les autres théories ne réunissent pas et qu'elles ne peuvent ignorer et c'est certainement celle qui permet le mieux de comprendre le rôle très spécial du froid comme facteur déterminant de la crise. Il est d'ailleurs permis, sans vouloir tomber dans un éclectisme systématique et conciliant, de penser qu'un élément rénal peut s'ajouter au trouble sanguin et humoral pour conditionner le passage du pigment dans l'urine. Le froid qui agit certainement par l'intermédiaire du système nerveux peut occasionner à la fois et la brusque dislocation du complexe colloïdal et la congestion rénale ; et il est parfaitement permis de supposer que la mise en liberté du pigment se fait dans la grande circulation, mais de façon prédominante dans le rein.

FORMES DE TRANSITION

A l'origine de la crise d'hémoglobinurie comme à celle de l'ictère hémolytique on trouve un processus d'hémolyse. Cependant il n'existe rien ou presque rien de commun entre les formes typiques de ces deux maladies qui resteraient totalement séparées, s'il n'y avait des faits de passage mettant en pleine évidence leur parenté.

Il y a tout d'abord des faits d'ictère *infectieux d'origine hémolysinique*

et s'accompagnant d'hémoglobinurie. Widal a publié avec Lemierre, Abrami et Kindberg une observation d'ictère grave d'origine hémolytique, avec destruction si massive des globules qu'il existait une hémoglobinhémie intense et de l'hémoglobinurie. Ce syndrome était dû au bacille perfringens dont l'inoculation aux animaux donne lieu à un processus très marqué d'hémolyse.

Il y a d'autre part des faits *d'ictère et d'hémoglobinurie hémolysiniques d'origine indéterminée.* Tel est le cas observé par Chauffard et Vincent, très particulier, mais se rapprochant des hémoglobinuries toxiques et des ictères hémolytiques.

Il y a enfin des faits *d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie intermittente.* Gilbert et Chabrol ont fait connaître un fait de ce genre, concernant un ictérique acholurique chez qui le froid provoquait des crises d'hémoglobinurie sans réaction de Donath et Landsteiner, sans pouvoir hémolysant ou agglutinant du sérum.

Ces observations, assez disparates, mais dans lesquelles on voit toujours coexister chez un même sujet l'ictère et l'hémoglobinurie, se comprennent et s'interprètent facilement à la lumière des données expérimentales résumées plus haut. La réalisation de l'un ou l'autre syndrome dépend de l'intensité du processus hémolytique et de sa soudaineté, de la mise en jeu totale ou partielle des organes d'excrétion du pigment et aussi de la valeur fonctionnelle entière ou diminuée de ces organes.

Tout ceci nous ramène toujours à cette notion du rôle capital de la quantité d'hémoglobine mise en liberté. Considérable, elle aboutit à l'hémoglobinurie ; plus faible elle se traduit par l'ictère; minime elle n'entraîne que l'urobilinurie.

HÉMOGLOBINURIE MUSCULAIRE

Nous avons montré, J. Camus et moi, en 1902, que l'hémoglobine des muscles, injectée dans les vaisseaux, franchit très facilement le filtre rénal. En effet, l'injection intra-veineuse chez le chien de suc musculaire isotonisé de chien produit une hémoglobinurie immédiate, même avec des quantités de suc très minimes. C'est dire que dans ces conditions l'*hémoglobinurie se produit sans hémoglobinhémie*, et que par conséquent le seuil d'élimination de l'hémoglobine musculaire est tout différent de celui de l'hémoglobine globulaire.

Cette question de l'hémoglobinurie musculaire expérimentale a été longuement discutée par Achard et Feuillié qui ont fait, en 1909 et

1911, une série de recherches à ce sujet. Ils ont constaté que l'injection de suc musculaire produit facilement comme nous l'avions montré l'hémoglobinurie sans hémoglobinhémie ; mais pour eux l'hémoglobine recueillie dans l'urine ne serait pas l'hémoglobine musculaire injectée. On recueillerait en réalité de l'hémoglobine globulaire, mise en liberté au niveau du rein par un processus d'hémolyse frappant des globules extravasés à la suite de l'injection du suc musculaire, toxique. Pour de multiples raisons que je ne puis détailler ici cette interprétation ne nous paraît pas exacte et nous continuons à penser que l'hémoglobine musculaire a un seuil d'élimination très différent de celui de l'hémoglobine globulaire.

Le caractère très spécial de l'hémoglobinurie musculaire expérimentale permet de se demander s'il n'y a pas en clinique des faits d'hémoglobinurie de cette origine.

Bien évidemment les faits d'hémoglobinurie toxique ou infectieuse ne relèvent pas de cette pathogénie qui ne saurait non plus s'appliquer à l'interprétation de la grande majorité des faits d'hémoglobinurie paroxystique. Mais on trouve dans la littérature quelques observations auxquelles il semble légitime d'attribuer cette pathogénie.

Telle est l'observation de Meyer Betz concernant un enfant qui eut une crise prolongée d'hémoglobinurie, avec réaction de Donath-Landsteiner complètement négative, et un état si accusé de parésie musculaire avec contracture, qu'on songea pendant un temps à un début possible de myopathie. La guérison vint réformer ce diagnostic en laissant intacte l'hypothèse de myosite. Cet enfant n'avait par ailleurs aucune sensibilité au froid.

Foerster a décrit chez des soldats une hémoglobinurie consécutive à la marche, ou au cyclisme, avec douleurs vives des masses musculaires qui paraît aussi ne pas ressortir à l'hémoglobinurie *a frigore* et pour laquelle l'origine musculaire lui parut tout à fait probable.

On trouverait facilement dans la littérature ancienne d'autres observations d'hémoglobinurie consécutive à la marche ou à l'effort. D'autre part la pathologie comparée nous offre un type clinique très spécial, l'hémoglobinurie du cheval, dans lequel les troubles moteurs jouent un rôle important et qui, à l'autopsie, présente des lésions de dégénérescence musculaire bien mises en évidence par Lucet.

On voit qu'il y a tout un ensemble de faits qui permet de penser que, dans certains cas d'hémoglobinurie de type spécial, le pigment qui passe dans l'urine doit être d'origine musculaire et s'éliminer avec un taux de concentration dans le sang peu élevé et très probablement sans hémoglobinhémie.

Ce n'est que par un examen attentif et systématique avec recherche des épreuves essentielles qu'on arrivera à catégoriser nettement tous ces faits.

Avant d'admettre l'origine musculaire, il faudra non seulement reconnaître l'absence d'hémoglobinhémie, le caractère négatif des épreuves de Donath et Landsteiner, d'Ehrlich, etc..., mais encore éliminer une variété d'hémoglobinurie probablement fort rare, mais qui paraît réelle : *l'hémoglobinurie par lordose*, analogue à l'albuminurie de posture ou albuminurie orthostatique.

Cette variété a été décrite par Porges et Strisower, par Jehle. Ces auteurs viennois, sous le nom peut-être mal choisi d'hémoglobinurie de marche, ont décrit quelques faits d'hémoglobinurie survenant soit par la marche, soit par simple station debout et disparaissant par le repos dans la position horizontale, ou dès qu'était réalisée la correction d'un certain degré de lordose.

C'est à ce type clinique, suivant toute probabilité qu'appartient, une observation publiée par Comby d'hémoglobinurie immédiatement consécutive au passage de la position horizontale à la position debout.

HÉMOGLOBINURIE URINAIRE

Un auteur hollandais, Van Rossen, en 1877, avait supposé que l'hémoglobinurie n'était qu'une hématurie, transformée par destruction dans l'urine des globules rouges. Il avait même attribué aux oxalates de l'urine la propriété de détruire ainsi les globules. La théorie de Van Rossen n'eut pas de succès; on démontra par l'expérience que les globules rouges ne mettent pas leur hémoglobine en liberté dans l'urine normale et l'on n'en parla plus.

Cependant il existe bien une variété d'hémoglobinurie urinaire dont la réalité a été établie par les recherches de J. Camus et Ph. Pagniez, et dans certaines conditions l'urine est parfaitement capable de détruire les globules rouges. En effet, quand des globules normaux tombent dans une urine normale, ils sont plongés dans un milieu hypertonique par rapport au plasma sanguin. Aussi conservent-ils intégralement leur hémoglobine, tout en subissant l'altération en boule épineuse. Mais il n'en va plus de même quand les hématies tombent dans une urine hypotonique, comme celle de certains brightiques. Elles y subissent un gonflement considérable qui aboutit à la rupture et à la mise en liberté de l'hémoglobine par un processus d'hémolyse d'ordre osmonocif.

Ce n'est pas tout et dans certaines conditions, mal précisées d'ailleurs, des urines de concentration moléculaire normale peuvent être hémolysantes (J. Camus et Ph. Pagniez, Achard et Feuillié .

Il y a donc deux conditions différentes dans lesquelles l'urine peut exercer sur les hématies une action globulicide. En clinique l'hémoglobinurie urinaire sera presque toujours du type par osmo-nocivité. J. Camus en a relaté dans sa thèse plusieurs observations très démonstratives. Il s'agit de brightiques soumis au régime lacté, dont les urines abondantes sont très hypotoniques et hémoglobinuriques. En étudiant les choses de près on voit qu'il s'agit là en réalité d'hématuries, transformées en hémoglobinuries par l'action osmo-nocive de l'urine. En effet, en ajoutant une certaine quantité de NaCl à l'alimentation de ces sujets on modifie les urines qui cessent d'être hypotoniques et aussitôt l'hémoglobinurie cesse d'exister et fait place à l'hématurie.

L'hémoglobinurie urinaire s'observe donc chez des sujets qui pour une raison ou une autre ont des hématuries. Elle implique l'existence d'urines hémolysantes, presque toujours par osmo-nocivité. On en soupçonnera l'existence en cas d'hémoglobinurie survenant chez des brightiques, des cachectiques, etc..., surtout si l'examen des urines révèle, à côté de la présence d'hémoglobine, celle de globules rouges plus ou moins altérés. La preuve sera donnée par la constatation *in vitro* du pouvoir hémolysant de l'urine, dont la nature osmo-nocive ou non sera déterminée par la recherche de la densité et du point cryoscopique.

* * *

De l'ensemble des faits que nous venons de passer en revue il résulte que l'hémoglobinurie est un syndrome susceptible d'apparaître dans des conditions variées et qui peut relever de pathogénies absolument différentes.

Je n'insisterai pas sur le diagnostic de l'hémoglobinurie avec l'hématurie. C'est affaire d'un rapide examen spectroscopique et d'une centrifugation.

L'attribution à un cas d'hémoglobinurie de l'étiquette qui lui convient est relativement facile avec les indications que nous avons données, et l on ne saurait être tenté de confondre l'hémoglobinurie urinaire des brigatiques aux urines de faible densité, avec l'hémoglobinurie d'origine toxique ou infectieuse, à plus forte raison avec l hémoglobinurie paroxystique dont les crises imposent le diagnostic.

En cas de doute l'étude attentive des caractères de l'urine, de ceux du plasma, la recherche des épreuves d'Ehrlich, de Donath et Landsteiner apporteront au diagnostic les éléments de la certitude.

Traitement. — La multiplicité des formes de l'hémoglobinurie implique la diversité des thérapeutiques.

Quelle que soit la cause de l'hémoglobinurie, pendant la crise on mettra le malade au repos, au lit; on essayera de favoriser l'élimination du pigment et de lutter contre l'encombrement du rein par la prise de boissons abondantes, au besoin l'installation d'un goutte à goutte rectal, l'application de quelques révulsifs sur les reins.

La crise finie, on favorisera la rénovation sanguine par l'institution de la médication martiale et arsenicale.

Pour éviter le retour des crises le traitement sera différent suivant la variété à laquelle on aura affaire. Le traitement de l'*hémoglobinurie urinaire* est celui de la néphrite et de l'hématurie qui en est la conséquence ; celui de l'*hémoglobinurie musculaire* se ramène au traitement de la myosite. Toute *hémoglobinurie toxique* demande, il va sans dire, la suppression du toxique incriminé.

La thérapeutique de la *fièvre bilieuse hémoglobinurique* a fait l'objet de nombreux travaux de la part des médecins coloniaux. Tous sont d'accord pour recommander le régime lacté, les boissons abondantes, les bains tièdes et les lavements frais, à l'exclusion des bains froids. Les purgatifs répétés paraissent nécessaires. D'une façon à peu près absolue on devra s'abstenir de donner de la quinine pendant l'accès ; ou ne le faire qu'à très petites doses surveillées. Les injections sous-cutanées de sérum artificiel ont dans de nombreux cas donné des résultats remarquables, tant pour rétablir la perméabilité rénale que pour remonter la pression. Dès la convalescence l'usage de la quinine sera repris.

L'*hémoglobinurie paroxystique* est naturellement la forme pour laquelle on a multiplié les tentatives de thérapeutique.

Nous n'insisterons pas sur les précautions hygiéniques et les mesures destinées à empêcher le refroidissement : vêtements, heures de sortie, changements de profession, de résidence, etc... Ces procédés sont toutefois susceptibles de donner des résultats très importants, puisque chez certains sujets la crise ne paraît être déclenchée que par l'exposition à un froid d'un degré déterminé et pendant un temps également déterminé.

On a vu que dans l'étiologie de bon nombre de cas d'hémoglobinurie on trouvait la syphilis. C'est dire que l'institution d'un traitement spécifique, surveillé et prolongé, s'imposera chez beaucoup de malades,

même si la séro-réaction, qui doit toujours être cherchée, était négative.

On a préconisé chez ces malades l'emploi du chlorure de calcium longtemps prolongé, à la dose de 2 à 4 grammes par jour, et il semble que dans quelques cas on en a obtenu de bons résultats (Neilson et Terry). Dans un ordre d'idées un peu voisin on a eu recours, avec des effets qui auraient été favorables aux injections intra-musculaires de cholestérine (Pringsheim et Lindham).

Diverses tentatives, inspirées des données de la pathogénie, et dès lors plus intéressantes, ont été faites. Pour n'avoir pas fourni encore de résultats durables elles ont cependant déjà apporté des indications tout à fait encourageantes.

Widal et Rostaine, ayant vu que *in vitro* l'hémolyse du sang de l'hémoglobinurique sous l'action du froid résultait de l'insuffisance de l'antihémolysine, ont préparé un sérum en injectant à des animaux du sérum humain chauffé. Ce sérum antihumain, riche en antisensibilisatrice, injecté à des hémoglobinuriques, les a pour un temps rendu insensibles à l'action du froid. Mais au bout de quelques semaines la sensibilité spéciale reparaissait.

Plus tard, Widal avec Abrami et E. Brissaud a essayé de traiter l'hémoglobinurie par l'auto-sérothérapie, se proposant ainsi de supprimer la sensibilité aux chocs auto-anaphylactiques. Le sérum injecté est obtenu par coagulation du sang du sujet à la température du laboratoire et non à l'étuve, et ne subit pas de vieillissement. Plusieurs malades ont reçu des séries d'injection, de 40 à 50 centimètres cubes chacune, de leur propre sérum. Après 8 ou 10 injections la sensibilité a disparu. Un des sujets est resté en état de guérison apparente pendant un an, après quoi les crises d'hémoglobinurie sous l'action du froid ont reparu.

Nolf par injections de propeptone, Glässner et Pick par injections de sérum de cheval ou de sérum de sujets normaux ont obtenu aussi une désensibilisation temporaire.

Bien qu'aucune de ces méthodes n'ai encore donné de succès de longue durée, elles laissent espérer qu'on arrivera dans cette voie à des résultats complets et elles mettent dès à présent à la disposition du praticien des procédés intéressants. L'auto-sérothérapie et l'injection de propeptone, n'exposant pas aux accidents de sensibilisation, sont actuellement les méthodes de choix et doivent être préférées aux injections de sérum étranger.

CHAPITRE VII

HÉMOPHILIE

Par Ph. Pagniez.

Sous le nom d'hémophilie, mauvais terme mais consacré par l'usage, on désigne une entité morbide souvent héréditaire, quelquefois acquise, caractérisée par une prédisposition aux hémorragies spontanées ou traumatiques.

Historique. — C'est une maladie connue depuis longtemps et dont la forme héréditaire et familiale a été isolée dès le dix-huitième siècle. Plus fréquente dans les pays anglo-saxons, elle y a été d'abord dégagée et bien étudiée et, dès 1872, Wickham Legg publiait à Londres un *Traité de l'hémophilie.* En France, depuis les travaux de Lebert, qui, le premier en 1837, a donné une description complète des symptômes, de la marche et du traitement, d'après 8 cas d'hémorragies constitutionnelles, nombre de publications et de thèses ont été consacrées à l'hémophilie. Au Congrès de médecine de 1907 la question a fait l'objet de deux rapports de G. Carrière et M. Labbé, excellente mise au point à laquelle il a été peu ajouté depuis et qui nous servira de guide.

Étiologie. — L'hémophilie se déclare dans deux ordres de circonstances. Tantôt elle est *familiale et héréditaire,* tantôt elle est *non héréditaire et sporadique.*

L'influence héréditaire est très fréquemment en jeu. Sur un ensemble de 145 cas réunis par Carrière, celle-ci était évidente dans 72. La moyenne de 50 p. 100 qui en résulte est certainement encore très au-dessous de la vérité; car, sur les 73 cas paraissant non familiaux il y en avait 35 pour lesquels on manquait de renseignements sur la deuxième génération antécédente.

Il existe des familles dans lesquelles le syndrome hémophilique constitue un caractère héréditaire qu'on retrouve chez de nombreux membres de la famille et pendant des générations successives. C'est surtout dans les pays du nord de l'Europe que ces observations ont pu être prises, l'hémophilie y étant particulièrement fréquente. On trouve citée dans tous les traités et toutes les monographies la famille Mampel dont l'arbre généalogique, dressé par Lossen, permet de suivre la transmission de la disposition hémophile pendant quatre générations. Sur les 212 individus que groupent ces générations il y a 111 mâles dont 37 furent hémophiles, soit 33 p. 100, les femmes étant toutes indemnes. L'hémophilie se transmet donc d ns cet e famille, d'une façon exclusive, aux garçons. Ce caractère d'immunité des femmes se retrouve, au moins d'une façon relative, dans tous les faits familiaux de ce genre. On a d'ailleurs fait remarquer (de Bovis) qu'il n'était peut-être pas absolu, les femmes pouvant, dans ces cas, n'être que de petites hémophiles aux tendances mémorragiques. En tout cas, elles ne seraient atteintes que d'une forme tout à fait atténuée par rapport à la forme grave qui frappe les hommes. C'est cependant par les femmes que se transmet la disposition hémophile que présentent les mâles; le fait ressort à l'évidence des statistiques. La transmission, comme il arrive pour beaucoup de caractères héréditaires, peut sauter une, deux, et même trois générations (observations de von Lembeck, Mitzembecker).

Si l'hémophilie nettement caractérisée est tout à fait rare chez la femme, elle s'y observe donc cependant mais dans la proportion de 1 p. 10 chez l'homme.

On a fait remarquer dans les familles d'hémophiles une particularité curieuse, c'est à savoir la grande fécondité des femmes.

En dehors de l'influence capitale de l'hérédité directe, de celle du sexe, on a invoqué celle du tempérament, des diathèses (arthritisme), de l'hérédo-syphilis, de la cholémie familiale, mais il ne semble pas qu'aucune de ces conditions puisse être retenue comme ayant une importance véritable.

De même dans les antécédents personnels des malades le rôle des maladies infectieuses, des troubles dyspeptiques, etc..., ne paraît pas sortir de la banalité usuelle des anamnèses.

On peut donc dire que les conditions de développement de l'hémophilie, en particulier de l'hémophilie sporadique, nous échappent encore presque complètement.

Étude clinique. — Qu'on ait affaire à l'hémophilie héréditaire

ou à l'hémophilie sporadique, le syndrome clinique est à peu près le même. L'hémophile est un individu qui a tendance à saigner, soit d'une façon spontanée, soit surtout à la suite de traumatismes n'entraînant chez un individu normal qu'un suintement sanguin minime et de peu de durée.

Chez l'hémophile, en quelque point du revêtement cutané ou muqueux qu'elle se produise, l'hémorragie se fait en nappe, en bavant, mais d'une façon continue. Le caillot, s'il s'en produit un, est mou, non adhérent et n'empêche pas le sang de continuer à sourdre en dessous de lui.

C'est ainsi qu'une simple excoriation cutanée par grattage, une morsure de la langue ou des lèvres, la rupture du frein de la langue, celle de l'hymen, une plaie minime des doigts ou d'un point quelconque du tégument peuvent être l'origine d'hémorragies, et d'hémorragies durables au point de devenir inquiétantes, au point de devenir mortelles (7 cas de mort consécutifs à une morsure de la langue, par exemple, dans une statistique donnée par Carrière). Les petites plaies contuses irrégulières sont tout particulièrement à redouter comme points d'origine d'hémorragies.

Bien entendu les interventions chirurgicales sont très fréquemment le point de départ des hémorragies, et on a même remarqué que les interventions minimes, comme l'avulsion des dents, l'ablation de végétations ou d'amygdales, les scarifications, les applications de sangsues, etc... étaient plus particulièrement en cause à ce point de vue que les interventions nécessitant une plaie profonde, mais franche et régulière.

Indépendamment des *hémorragies cutanées*, l'hémophile peut présenter de multiples *hémorragies à siège varié.*

Ce sont des hémorragies sous-cutanées et sous-muqueuses : ecchymoses, pétéchies, spontanées ou provoquées par une contusion, un simple pincement, le recul d'un fusil, etc... Les extravasations ont leur évolution habituelle et les taches qui les constituent passent du violet foncé au jaune clair.

Ce sont des hémorragies qui se font au niveau de la muqueuse des voies respiratoires ou des voies digestives, des voies génito-urinaires, quelquefois au niveau de l'oreille, ce qui est rare. Les plus fréquentes de ces hémorragies sont les épi taxis, très communes, soit spontanément, soit à la suite de traumatismes minimes, accidentels, ou chirurgicaux. Puis viennent les hémorragies buccales provenant des gencives, ou des cavités dentaires cariées. Les hémorragies intestinales sont plutôt rares ; les hématuries assez peu fréquentes ainsi que les hémo-

ptysies dont l'origine est très variable (pharynx, larynx, trachée, bronches).

Les métrorragies (rarement observées puisque, on l'a vu, l'hémophilie est exceptionnelle chez la femme) peuvent se montrer aux différents âges. Quelquefois c'est à l'occasion des premières règles, qui sont habituellement précoces ; chez certaines femmes toutes les périodes sont anormalement longues, chez d'autres, certaines seulement sont l'occasion d'hémorragies prolongées. C'est surtout à la délivrance qu'on voit survenir les hémorragies graves, qui sont presque toujours des hémorragies précoces accompagnant ou suivant de près l'expulsion du placenta. La proportion d'hémorragies de la délivrance chez les hémophiles est de près de 50 p. 100 des cas avec une mortalité de 6 à 7 p. 100 (statistique de Lee, Ahlfeld et Switalsky cités par Carrière).

Chez l'hémophile, des hémorragies profondes peuvent se faire dans les points les plus divers. Tantôt dans les viscères (foie, poumon, cerveau) où elles ne sont découvertes qu'à l'autopsie. Ces hémorragies peuvent aussi se répandre dans les espaces interstitiels (fosses iliaques, atmosphère périrénale, etc...) ou dans les muscles. A ce niveau elles peuvent encore être spontanées ou consécutives à des traumatismes, des contusions, de simples efforts. Ces hématomes, dont ceux du psoas sont particulièrement connus, peuvent être énormes, parfois très douloureux par compression de troncs nerveux.

Enfin on peut voir des hémorragies, exceptionnelles d'ailleurs, qui par leur siège entraînent immédiatement des accidents de haute gravité : telles sont les hémorragies rétiniennes, choroïdiennes, labyrinthiques, cérébrales, etc...

Chez les hémophiles les articulations sont tout particulièrement le siège d'hémorragies. Celles-ci sont l'occasion du développement d'*arthropathies* qui ont fait l'objet de nombreux travaux. Tantôt survenant comme premier symptôme, tantôt coïncidant avec d'autres manifestations hémorragiques, les arthropathies peuvent être spontanées ou succéder à un traumatisme par choc, chute, effort. Elles sont surtout fréquentes de 3 à 10 ans, peuvent d'ailleurs apparaître plus tôt, mais cessent en général à la puberté. Toutes les grandes articulations peuvent être atteintes, mais surtout les genoux, les coudes, les tibiotarsiennes. Les doigts, les orteils peuvent être touchés. On peut en distinguer trois formes classiques (Meynet, *thèse de Lyon*, 1896) : *l'hémarthrose simple, l'arthropathie subaiguë, l'arthropathie chronique.*

L'hémarthrose simple, forme la plus fréquente qui correspond à 56 p. 100 des cas, a un début brusque, se caractérise par la douleur articulaire, l'immobilisation en demi-flexion avec tuméfaction et dis-

tension fluctuante des culs-de-sac au niveau desquels on perçoit de la crépitation neigeuse. La peau est lisse, violacée; l'articulation, souvent sensible à la pression, est quelquefois le siège de douleurs vives. Les surfaces articulaires apparaissent intactes à l'examen radiographique ; la ponction vient confirmer le diagnostic en révélant la présence de sang dans la cavité articulaire.

L'évolution est souvent rapide et la régression commence après 48 heures, mais la récidive est fréquente. Par sa répétition l'hémarthrose mène à la forme suivante, qui quelquefois peut se développer d'emblée.

L'arthropathie subaiguë (36 p. 100 des cas) simule l'arthrite fongueuse; l'articulation est tuméfiée, déformée et douloureuse : La peau est sillonnée par une circulation collatérale développée; la liberté de l'article est perdue. Les mouvements sont limités tant par la douleur que par l'empâtement fongoïde des culs-de-sac et le développement de tissu fibreux. La lésion peut se résorber ou rester définitive.

Enfin la troisième forme, rare (8 p. 100 des cas) est une *arthrite chronique* avec ankylose incomplète en position vicieuse, atrophie des masses musculaires, craquements et douleurs au moindre mouvement. Ici les extrémités articulaires peuvent être plus ou moins déformées et élargies.

Les autres particularités relevées chez l'hémophile touchant l'état viscéral, les caractères des urines, etc., sont pratiquement sans intérêt.

Caractères hématologiques. — Il existe chez l'hémophile de gros troubles de la coagulation du sang qui ont été reconnus depuis longtemps, mais bien précisés dans leurs caractères surtout dans les vingt dernières années. C'est aux travaux de Grandidier, Lossen, Hayem, Wright, Sahli, P.-E. Weil que nous devons nos connaissances à ce sujet. Pour bien étudier la coagulation du sang, il faut, chez l'hémophile, comme chez les autres sujets, recueillir le sang dans la veine par ponction à l'aiguille. Weil a montré que cette manœuvre ne présentait chez l'hémophile aucun inconvénient spécial et n'était l'origine d'aucune hémorragie. En recourant à cette méthode, on constate que le sang de l'hémophile a une *coagulation extrêmement lente* qui n'est achevée qu'après un temps variant de 45 minutes à plusieurs heures (jusqu'à 9 heures dans certains cas de Weil).Le sang restant longtemps liquide dans le tube où il a été recueilli est, naturellement, sédimenté, partiellement ou totalement, quand se fait la prise en gelée et il en résulte un deuxième caractère du sang de l'hémophile : il se coagule suivant le type plasmatique (V. le chapitre Coagulation p. 35). Enfin le

caillot est rétractile, et naturellement plus rétracté dans sa partie supérieure plasmatique que dans sa partie inférieure cruorique. La rétraction n'est d'ailleurs pas un phénomène constant et Nolf l'a vue manquer deux fois sur trois.

En dehors de ces caractères essentiels, le sang de l'hémophile ne présente que des particularités contingentes et d'ordre banal. Le nombre des hématies est en rapport avec le moment où est fait l'examen et le degré d'importance des hémorragies qui l'ont précédé. Le chiffre des leucocytes est souvent bas avec mononucléose relative, le taux des plaquettes sensiblement normal.

Quand on recueille le sang au doigt on peut trouver aussi un retard de coagulation important, comme l'avait bien montré Sahli qui le premier fit une étude systématique de la coagulabilité dans l'hémophilie. Il est habituel de ne trouver dans ces conditions qu'un retard moins marqué que pour le sang veineux, parce que l'action des tissus, bien qu'imparfaite chez l'hémophile, se fait cependant sentir.

Il est une autre particularité qu'il faut bien souligner, car sa méconnaissance peut prêter à de grosses erreurs d'interprétation : le temps de coagulation peut varier beaucoup chez un même sujet, suivant qu'on l'observe dans les périodes de calme ou dans la période réactionnelle consécutive à une hémorragie. Le sang qui coagule très lentement dans les périodes de calme peut, au cours même de l'hémorragie, ou quand elle vient d'avoir lieu, retrouver une coagulabilité plus ou moins voisine de la normale. Le fait a été bien mis en évidence par Sahli et revu par Nolf.

Weil, dans une étude basée sur l'observation de 6 malades, a repris cette question des troubles de la coagulation du sang des hémophiles, et il est arrivé à cette conclusion que, bien que de même ordre, les modifications de la coagulabilité ne sont pas les mêmes dans l'hémophilie familiale et dans l'hémophilie sporadique.

Dans l'hémophilie familiale le retard de coagulation est, d'après lui, beaucoup plus considérable. Le caillot est mou, plus ou moins floconneux, sa rétraction est diminuée. De plus la correction du vice de coagulation, par addition de sérum *in vitro*, par injection *in vivo*, serait moins bonne. Enfin la façon dont le sang s'écoule est différente. Alors que, dans l'hémophilie sporadique, on voit le sang très fluide s'écouler rapidement et longtemps à travers l'aiguille implantée dans la veine, dans l'hémophilie familiale le sang, d'une grande viscosité, s'écoule lentement de l'aiguille et cet écoulement se prolonge peu.

Évolution et pronostic. — L'hémophilie, familiale ou sporadi-

que, est donc un état constitutionnel, et la vie de l'hémophile est une existence traversée d'accidents hémorragiques plus ou moins répétés et plus ou moins graves. Quelquefois l'hémophilie reste *latente* et n'est reconnue que fortuitement, à l'occasion d'une opération, d'un traumastime accidentel, cette première hémorragie pouvant d'ailleurs être d'emblée grave ou mortelle. Habituellement il n'en est pas ainsi et, en particulier dans l'hémophilie familiale, c'est dans les premières années, quelquefois dès les premiers jours de la vie (8 p. 100 des cas) que se manifeste la maladie. Dans 50 p. 100 des cas, la première année n'a pas achevé de s'écouler que se révèlent les premières hémorragies. Au delà de la troisième année, l'apparition de l'hémophilie devient tout à fait rare et après 10 ans, exceptionnelle.

Dans la *forme bénigne* la maladie se borne à quelques ecchymoses, à quelques hémorragies légères.

Les *formes moyennes* sont celles qui s'accompagnent de saignements des muqueuses et d'ecchymoses sous-cutanées. Elles peuvent guérir avec la puberté.

La *forme grave*, qui apparaît dans les premiers mois de la vie, aboutit à la mort après une existence dramatique où se succèdent les hémorragies profuses, les arthropathies, les hématomes. La mort survient soit au cours d'une hémorragie, soit à la suite de l'apparition d'un syndrome d'anémie pernicieuse. Quelquefois elle résulte d'une complication : tuberculose, maladie infectieuse.

L'hémophilie est, d'une façon générale, une maladie grave qui constitue pour l'individu une tare menaçante. On en aura une idée par ce fait que près de 90 p. 100 des hémophiles ne dépassent pas la vingtième année. Le pronostic sera donc toujours réservé. Il est d'une façon générale lié à l'abondance et à la répétition des hémorragies. Il est particulièrement grave quand on a affaire à l'hémophilie familiale, héréditaire, ou quand on se trouve en présence d'hémophilie à grandes hémorragies. Plus la maladie a un début précoce, plus elle a chance d'être grave. On peut tirer aussi quelques éléments de pronostic du siège des hémorragies ; c'est ainsi que les épistaxis, les hémorragies du cordon sont particulièrement inquiétantes.

Chez la femme hémophile la survenance d'une grossesse doit faire craindre l'avortement par hémorragies, et surtout les hémorragies de la délivrance. Ces accidents peuvent avoir des conséquences très redoutables (8 p. 100 des cas mortels, Carrière) et on a eu assez fréquemment l'occasion de les observer, les hémophiles étant, comme on l'a vu, d'une remarquable fécondité.

Avant d'aborder le chapitre du diagnostic, nous devons ajouter quelques mots sur les états hémophiliques.

États hémophiliques. — On observe en clinique des états hémophiliques acquis dans des conditions assez disparates. C'est ainsi que certains néphrétiques, certains artério-scléreux arrivés à un stade avancé de leur maladie peuvent présenter une tendance aux hémorragies très accusées : l'avulsion d'une dent, une excoriation cutanée peuvent, chez ces malades, devenir l'origine d'hémorragies durables, quelquefois inquiétantes. J'ai eu occasion de voir survenir chez un artério-scléreux, qui n'avait jamais eu de tendances hémophiles, des hémorragies hémorrhoïdaires formidables ; chez d'autres sujets des épistaxis profuses et à répétition. Chez ces sujets l'élévation de la tension ne suffit pas à expliquer la tendance au saignement et il existe de la fragilité vasculaire et des troubles certains de la coagulation.

Ces états hémophiliques peuvent se voir aussi associés à des syndromes d'anémie pernicieuse, de cholémie ; ils peuvent survenir au cours d'états infectieux et la forme hémorragique des grandes pyrexies microbiennes n'est à proprement parler qu'un état hémophilique aigu.

Beaucoup de ces états se différencient au point de vue purement clinique par leur caractère transitoire, soit qu'ils guérissent en même temps que la maladie qui leur a donné naissance, soit qu'ils n'aient constitué qu'un épisode surajouté.

D'une façon à peu près constante donc, les états hémophiliques sont associés à d'autres états pathologiques du sang : purpuras, anémie pernicieuse, intoxications, infection, etc... Ils traduisent l'existence de lésions sanguines variées portant soit sur les plaquettes, soit sur les constituants de la fibrine : fibrinogène ou thrombine.

L'association du syndrome hémophilique et du syndrome purpurique est fréquente et les formes chroniques de purpura, pour peu que la tendance aux hémorragies y soit accentuée, sont indifférenciables des états hémophiliques acquis avec tendance à la chronicité.

Diagnostic. — On peut avoir à poser le diagnostic d'hémophilie dans des conditions très différentes. Tantôt on a affaire à un malade qui présente un syndrome hémorragique à répétition, tantôt à un sujet, un opéré principalement, qui, jusque-là non reconnu hémophile, saigne de façon anormale ; tantôt enfin on se trouve en présence d'un sujet qui, ayant ou non des tendances hémorragiques, est atteint de manifestations locales : arthropathies, hématome, etc...

Lorsqu'on est consulté pour un sujet jeune qui a facilement des hémorragies, des ecchymoses et qu'on apprend par l'interrogatoire que cette tendance hémorragique date du plus jeune âge et se retrouve chez les ascendants, le diagnostic ne comporte point d'hésitation.

Dans des cas moins évidents on peut se trouver amené à penser au scorbut, à la maladie de Werlhof, à la maladie de Barlow, à certaines formes de leucémie.

Dans tous ces cas, un élément capital sera fourni par les données résultant de l'examen du sang. Rappelons que dans l'hémophilie on constate : une augmentation considérable du temps de coagulation, qui peut atteindre plusieurs heures, l'aspect plasmatique du caillot qui a conservé habituellement sa rétractilité, la conservation des plaquettes du sang. Ces particularités ne se retrouvent pas dans les maladies qu'on vient d'énumérer et qui, par ailleurs, se différencient de l'hémophilie par certains caractères cliniques.

Le scorbut est avant tout une maladie de misère liée à des conditions alimentaires défectueuses (absence d'aliments frais). Il se traduit par une gingivite fongueuse très spéciale. Les hémorragies, surtout sous-cutanées et musculaires, sont précédées par une longue période de troubles.

La maladie de Werlhof est un purpura à début brusque sans fièvre, avec épistaxis et éruptions ecchymotiques et pétéchiales. Point d'hérédité, point d'antécédents. La coagulation serait normale, les plaquettes diminuées de nombre, le caillot irrétractile.

La maladie de Barlow, liée comme le scorbut à l'absence d'aliments frais, dans l'espèce de lait frais, peut prêter à confusion, surtout avec les formes à arthropathies, puisqu'elle se caractérise chez de tout jeunes enfants, par l'existence d'hématomes osseux et sous-périostiques. Le mode d'apparition, l'existence de stigmates de rachitisme, l'absence d'hérédité, la localisation des lésions hémorragiques surtout au niveau des os et du périoste mettront sur la voie du diagnostic qu'achèveront l'examen du sang (coagulation normale ou un peu retardée), et l'épreuve thérapeutique (guérison rapide par instauration d'un régimime frais approprié).

Certains cas de *leucémie aiguë* qui s'accompagnent d'hémorragies peuvent prêter à confusion. On y constate cependant hépato et splénomégalie ; les ganglions sont tuméfiés et l'examen du sang permet rapidement un diagnostic absolument précis (V. le chapitre *Leucémies*).

Le diagnostic de l'hémophilie avec les formes chroniques des purpuras hémorragiques sera discuté au chapitre VIII.

Quant au diagnostic mentionné dans tous les classiques avec *l'hé-*

mathydrose, ou sueurs de sang, il a peu de chances d'être à discuter aujourd'hui. Depuis que l'hémathydrose, comme les stigmates et autres manifestations cutanées dites hystériques,a été reconnue n'être qu'un accident simulé, elle a pratiquement disparu.

L'hémophilie, jusque-là latente et qui se traduit par une hémorragie prolongée survenue à la suite d'un traumatisme ou d'une intervention opératoire, ne peut qu'être soupçonnée jusqu'au moment où l'examen du sang aura permis de reconnaître les caractéristiques hématologiques rappelées plus haut.

Le diagnostic sera surtout délicat dans certains cas d'arthropathies ou d'hématomes. Si les *arthropathies* peuvent survenir à titre de manifestation épisodique dans des cas d'hémophilie par ailleurs évidents, il est loin d'en être toujours ainsi et la littérature conserve certains exemples célèbres d'arthropathies d'hémophiles ayant dérouté tous les médecins appelés à les examiner (15 médecins dans un cas de Tardieu !).

On conçoit d'ailleurs toutes les difficultés du diagnostic chez un malade jusque-là exempt d'hémorragies particulièrement fréquentes ou tenaces et qui est porteur d'une arthrite à allures subaiguës ou chroniques. On pense naturellement aux divers rhumatismes infectieux, aux arthrites syphilitiques, surtout au rhumatisme blennorragique mais principalement à l'arthrite fongueuse, tuberculeuse.

L'absence d'adénopathies, de localisation bacillaire, de suppuration, de fistulisations, l'intégrité des extrémités osseuses à la radiographie sont autant de bons arguments pour éliminer la tuberculose. Quant à rattacher à l'hémophilie des arthropathies qui par suite de l'absence d'hémorragies, n'en dépendent pas de façon évidente, on ne pourra le faire qu'à la condition d'y penser et de faire un examen du sang au point de vue de sa coagulabilité et de sa rétractilité.

On a vu plus haut quelques éléments du diagnostic entre *l'hémophilie héréditaire* et *l'hémophilie sporadique*. Ce sont là toutefois des faits encore à l'étude et on ne devra pas considérer comme d'une valeur trop absolue les caractères observés chez quelques malades et qui servent actuellement à établir cette différenciation.

Anatomie pathologique. — Bien que les autopsies soient loin d'être rares, les renseignements fournis par l'anatomie pathologique sont d'une grande pauvreté. Téguments et viscères sont exsangues, présentant souvent des ecchymoses disséminées çà et là. Les

auteurs sont muets ou à peu près sur l'état des organes hémopoïétiques. L'attention s'est surtout portée sur les vaisseaux et le cœur.

On a signalé l'existence de malformations cardiaques dans quelques cas, telles que perforation de la cloison interventriculaire. Virchow a vu l'hypoplasie et l'aspect infantile de l'aorte chez un sujet de 24 ans.

Les altérations qui semblent le moins banales sont celles des vaisseaux. Elles ne sont pas constantes, mais ont été signalées par nombre d'auteurs. Elles consistent en altérations de la paroi des petits vaisseaux avec amincissement de la tunique moyenne, qui peut même par places disparaître. On a signalé aussi la dégénérescence graisseuse des parois artérielles (Hooper, Liston, Fischer) et des lésions d'endartérite proliférante. Mais toutes ces lésions inconstantes, sans caractère spécial, n'ont évidemment qu'une médiocre signification.

Pathogénie. — L'hémophilie a, depuis qu'elle est connue, longuement retenu l'attention des médecins et nécessairement fait l'objet de nombreuses théories. Plusieurs de celles-ci ne méritent plus qu'une simple mention : telle la théorie circulatoire, qui faisait de l'hémophilie la conséquence d'une hypertension hypothétique; telle la théorie nerveuse, qui par analogie avec les hémorragies sous-cutanées, musculaires ou séreuses survenant quelquefois après l'apoplexie, aurait volontiers cherché dans une action mal définie du système nerveux la cause des hémorragies des hémophiles. Il ne reste aujourd'hui qu'une théorie de l'hémophilie, c'est la théorie sanguine : l'hémophilie est certainement une maladie du sang, c'est probablement aussi une maladie des vaisseaux.

On a vu plus haut que le sang des hémophiles se coagule avec une lenteur remarquable et qu'il donne un caillot de type plasmatique dont la rétractilité est à peu près normale. Ces deux dernières particularités de la coagulation du sang des hémophiles se comprennent facilement. Le lenteur du processus a pour conséquence la sédimentation des globules et la disposition plasmatique du coagulum. La rétractilité du caillot dépend de la présence des plaquettes sanguines; or ces derniers éléments, d'après quelques constatations, seraient en nombre probablement voisin de la normale, chez l'hémophile (constatations sur lames de Litten, Hayem, Weil ; numérations de Sahli).

Le fait capital qu'il reste à expliquer est l'énorme ralentissement du processus de coagulation. On a vu plus haut les conditions essentielles de ce phénomène (V. le chapitre Coagulation). Son ralentissement peut à priori être la conséquence de modifications du produit coagulable : le fibrinogène, ou du produit coagulant : fibrin-ferment ou ses cons-

tituants. Il pourrait aussi dépendre de l'action de substances anticoagulantes.

Il ne semble pas qu'on doive mettre en cause le fibrinogène. La quantité de fibrine présente dans le caillot des hémophiles est sensiblement normale (Heyland ; Sahli) et dans deux cas d'hémophilie familiale, Nolf a constaté une quantité normale de fibrinogène.

L'action de substances anticoagulantes ne doit pas être retenue davantage. Celles-ci paraissent pouvoir ajouter leur action dans quelques cas, et Weil en a observé un exemple; mais ce ne serait là qu'un facteur très inconstant, car Nolf, Morawitz et Lossen n'ont, chez leurs malades, constaté aucune propriété anticoagulante spéciale du sérum.

Par exclusion on en arrive donc à penser que le trouble de la coagulation relève d'un défaut, ou d'une imperfection, des substances coagulantes du sérum.

La preuve en est immédiatement donnée par ce fait que l'addition *in vitro* de sérum normal à du sang d'hémophile accélère la coagulation de celui-ci au point d'en ramener le temps à la normale, ou au voisinage de la normale (Sahli, Weil).

Mais comme on l'a vu plus haut (V. le chapitre Coagulation) le produit (fibrin-ferment, plasmase) qui agit sur le fibrinogène pour en effectuer la transformation en fibrine, est lui-même un produit complexe dont les origines sont multiples. Il résulte de l'union de deux agents : thrombogène et thrombokinase, en présence de sels de chaux.

D'après les recherches de Nolf et Herry, c'est le facteur thrombokinase (ou thrombozyme) qui serait en défaut dans l'hémophilie. Cette substance existe bien dans le sang de l'hémophile, mais elle est de mauvaise qualité en quelque sorte, et elle est inapte à subir le rôle favorisant des extraits de tissus. Ainsi s'expliquerait que, chez l'hémophile, le caillot, même quand il se forme, a si peu de tendances à adhérer à la plaie.

La thrombokinase (ou thrombozyme) est fournie par les plaquettes sanguines, les leucocytes, les cellules endothéliales des vaisseaux. Cette série d'éléments a une commune origine embryonnaire, aussi l'hémophilie, si on adopte la conception de Nolf et Herry, traduirait-elle une insuffisance anatomique et fonctionnelle d'éléments d'apparence très distincts, mais que relie une commune origine embryologique : les cellules du sang et les cellules des vaisseaux. En schématisant un peu, on pourrait dire que l'hémophilie ainsi comprise est le syndrome d'insuffisance des cellules à thrombozyme.

Suivant toute vraisemblance, le processus est encore plus compliqué et il est probable que dans la genèse des modifications pathologiques

des aptitudes coagulantes du sang il faut faire entrer en ligne de compte l'insuffisance de quelques parenchymes glandulaires et des sécrétions internes qu'ils produisent. P.-E. Weil est son élève, G. Boyé ont insisté sur ce côté de la question et fait connaître quelques faits intéressants à ce point de vue sans qu'on puisse encore en tirer des données susceptibles d'être résumées dans un chapitre sommaire comme celui-ci.

Indépendamment de tout ce qui a trait au facteur coagulation, il faut certainement admettre de plus qu'il existe aussi dans l'hémophilie, au moins dans beaucoup de cas d'hémophilie, une fragilité vasculaire spéciale. C'est la seule façon de comprendre la facilité avec laquelle se font les ruptures de vaisseaux, point de départ de toutes les hémorragies.

La grande hémophilie est donc liée à un trouble de la coagulation produit par une insuffisance ou une imperfection des ferments du sang.

Ces ferments ayant une origine cellulaire, l'hémophilie familiale relève d'une incapacité fonctionnelle, qui elle-même doit, suivant toute vraisemblance, être rattachée à une imperfection anatomique de ces cellules. Ainsi comprise, l'hémophilie serait l'expression d'une sorte de malformation congénitale, comme certaines imperfections de la peau l'ichthyose ou l'albinisme par exemple.

Il est tout à fait vraisemblable que les hémophilies acquises, d'apparition tardive, dépendent aussi d'une insuffisance fermentaire, qui est la conséquence d'une perturbation, dont la cause nous échappe, dans le fonctionnement normal des cellules à thrombozyme du sang.

Traitement. — Les conditions dans lesquelles se poseront les questions d'ordre thérapeutique chez l'hémophile peuvent être tout à fait différentes. On peut se trouver amené à combattre une hémorragie. On peut vouloir essayer de modifier d'une manière durable la tendance aux hémorragies et viser à obtenir la guérison de la maladie. On peut enfin se proposer seulement de modifier pour un temps cette tendance, de façon par exemple à rendre possible une opération.

A ces indications très différentes correspondront des techniques différentes avec une base commune.

Si on se trouve en présence d'une hémorragie se produisant en un point accessible chez un hémophile (tégument, cavités nasale ou buccale), on pourra essayer l'action de l'eau oxygénée, des solutions concentrées d'antipyrine, etc..., mais on aura surtout chance d'obtenir de bons résultats de l'application *in loco* d'adrénaline, de chlorure de calcium ou de produits organiques.

Ces divers topiques agissent par des propriétés toutes différentes dont l'utilisation simultanée peut donner d'ailleurs de bons effets. L'adrénaline amène une énergique vaso-constriction momentanée qui peut permettre la production d'un coagulum suffisant pour amener l'oblitération définitive des capillaires. Le chlorure de calcium, en solution à 1 p. 100, peut favoriser la formation du caillot. Quant aux extraits organiques, ils ont une action coagulante immédiate indiscutable. Le plus habituellement usité est le sérum sanguin, qui agira mieux s'il est frais. On pourra utiliser soit le sérum de cheval normal, soit les sérums thérapeutiques, soit un sérum animal autre, soit mieux le sérum humain. Le sérum sera appliqué au moyen d'un tampon imbibé sur la plaie. Les extraits organiques ont été l'objet de beaucoup de recherches (Weil et Boyé). Quelques-uns doivent être retenus. L'extrait de rate exerce une action coagulante particulièrement énergique *in situ*. Nolf a ainsi obtenu l'arrêt d'une hémorragie gingivale qui résistait à tous les moyens. On pourra aussi utiliser l'extrait de plaquettes sanguines dont il existe aujourd'hui des préparations dans le commerce.

Les hémostatiques généraux auxquels on a eu recours dans l'hémophilie pour corriger le trouble de coagulation du sang sont nombreux. Beaucoup sont tombés en désuétude et il n'y a lieu, de retenir aujourd'hui, au point de vue pratique, que les sels de calcium, le sérum, la peptone.

Le chlorure de calcium, qui, à la suite des recherches de Wright, a été administré un peu à tort et à travers dans toutes les maladies hémorragiques, donne dans l'hémophilie des résultats très inconstants. Quelle que soit d'ailleurs la maladie à laquelle on a affaire, il est capital de ne pas oublier, quand on a recours aux sels de calcium, que leur action favorable dans la coagulation correspond à une dose optima, en deçà et au delà de laquelle on obtient un effet inverse. Wright avait, dès le début, recommandé de ne donner de chlorure de calcium que par périodes de 3 à 4 jours suivies de périodes de repos. En réalité, je crois que l'action du calcium est très variable suivant les sujets, que l'emploi doit toujours en être surveillé pour en obtenir l'effet coagulant que l'on cherche et qu'en tout cas, sauf exceptions probablement rares, l'usage n'en doit être que discontinu.

Les doses utilisées sont celles de 2 à 4 grammes par jour, par prises espacées. Plusieurs médecins anglais, à la suite de Wright, ont cité des cas d'hémophilie où le chlorure de calcium eut un effet favorable. Carrière a eu également de bons résultats dans plusieurs cas d'hémophilie; mais dans beaucoup de cas le chlorure de calcium, entre les

mains de praticiens très différents, s'est montré sans action efficace. On a préconisé aussi (Rosen) les injections intra-veineuses de chlorure de calcium.

Les injections de sérums d'animaux ont été préconisés par Fry et surtout par P.-E. Weil, qui en a démontré les effets utiles, réglé la posologie et, par une série de publications remarquab'es, fait entrer l'usage dans la pratique courante.

On emploie le sérum de cheval. Pendant longtemps on s'est servi de sérums antitoxiques par manque de sérum normal ; aujourd'hui on trouve facilement dans le commerce du sérum normal. Mieux vaut employer un sérum relativement frais ne datant pas de plus d'une quinzaine de jours, mais ce n'est pas indispensable.

On peut avoir à utiliser la sérothérapie dans des circonstances et avec des buts différents. En effet souvent l'injection de sérum n'agit pas immédiatement ; elle corrige après quelques heures le trouble de la coagulation du sang, et cette correction se maintient pendant un certain temps, puis disparaît au bout de 4 à 5 semaines. La correction est importante et on a vu un sang se coagulant en plus d'une heure avant l'injection se coaguler en 5 à 10 minutes 24 heures après. L'effet utile est beaucoup plus marqué dans l'hémophilie sporadique que dans l'hémophilie familiale où l'injection a une action moins efficace ; dans cette dernière forme, elle accélère la coagulation, mais ne la rend pas normale : une heure au lieu de 9 heures ; une heure 1/4 au lieu de 6 heures, etc.

Ceci étant, on conçoit que, quand on a affaire à un hémophile qui saigne, l'injection est indiquée, mais on ne pourra en attendre d'effets absolument immédiats. Cependant Weil a vu une hémorragie s'arrêter une heure après une injection intra-veineuse.

Quand un hémophile doit subir une opération chirurgicale même minime, comme l'avulsion d'une dent, on lui fera, 24 à 48 heures avant, une injection de sérum qui lui permettra de subir sans danger l'opération projetée.

Les doses de sérum à injecter sont de 10 à 20 centimètres cubes en injection intra-veineuse. En injection sous-cutanée on emploiera une dose double.

Enfin on pourra utiliser les injections de sérum chez les hémophiles dans le but de modifier d'une manière durable le trouble de coagulation et d'arriver ainsi à une guérison au moins temporaire de la maladie. Par cette cure sérique continue, en faisant des injections tous les deux mois, Weil a pu maintenir pendant plusieurs années (jusqu'à 6 ans et plus) des hémophiles en état de guérison apparente. Ces ma-

lades, qui jusqu'au début du traitement avaient présenté de façon fréquente ou cyclique de grands accidents (hémarthroses, hématomes, hématuries, etc.), demeurèrent, sous l'influence des injections espacées, indemnes, ou à peu près. En même temps le retard de coagulation avait beaucoup diminué. Weil conclut que de tels sujets ne sont pas anatomiquement guéris, mais que cependant la médication a modifié d'une façon durable leur maladie et agi sur le vice même de l'hémophilie.

Mais cette thérapeutique a les inconvénients de toute sérothérapie ; elle expose aux accidents anaphylactiques immédiats lors des réinjections et aux accidents sériques tardifs. Cependant, d'après Weil, ceux-ci seraient en pareil cas loin d'être aussi fréquents qu'on pourrait le penser.

Il y a quelques années, MM. Dufour et Le Hello ont apporté à la médication sérique une modification très originale en utilisant le sérum d'animaux préalablement injectés de sérum. Ce *sérum sérique* a donné entre leurs mains des résultats remarquables comme hémostatique. J'ai eu l'occasion d'observer un cas d'hémophilie où son emploi amenait une disparition temporaire de la tendance aux hémorragies, beaucoup plus marquée que par tous les autres procédés thérapeutiques.

Nolf a proposé de remplacer les injections de sérum par les injections de propeptone. Il a été amené à cette pratique par des considérations d'ordre théorique qui sont les suivantes : il est probable que l'action heureuse des injections de sérum ne dépend pas du sérum lui-même, car les injections expérimentales de grandes quantités de sérum ont une action anticoagulante. L'effet utile obtenu chez l'homme par les injections de quantités qui sont comparativement petites serait dû à une sorte de réaction de défense de l'organisme contre un agent anticoagulant. Or, la peptone injectée à fortes doses donne chez le chien l'incoagulabilité du sang. Par analogie, il est à présumer que l'injection de petites doses produira un effet inverse d'augmentation de la coagulabilité du sang. Les faits ayant répondu à son attente, Nolf a précisé la technique et la posologie des injections de peptone. Il emploie une solution ainsi établie :

Chlorure de sodium. . .	0 gr. 50
Peptone de Witte. . . .	5 gr.
Eau distillée.	100 gr.

Cette solution, qu'il est commode de répartir en ampoules de 10 centimètres cubes, est stérilisée par chauffage à 120° pendant 1/4 d'heure.

La dose à injecter est de 10 centimètres cubes chez l'adulte, de 3 à 10 centimètres cubes chez l'enfant ; les injections sont toujours sous-cutanées. Nolf et Herry ont étudié l'effet de ces injections dans plusieurs cas de grande hémophilie et ont constaté l'arrêt d'hémorragies tenaces et la diminution du temps de coagulation du sang.

Ils ont insisté sur les avantages de la médication propeptonique : facilité de stérilisation et pas de phénomènes d'anaphylaxie. Nobécourt et Tixier ont employé avec succès la méthode de Nolf dans l'hémophilie. Leur malade avait reçu en 3 mois 50 centimètres cubes de solution et 12 injections, puis il reçut de nombreuses injections espacées à intervalles variables ; son état s'est considérablement amélioré ; le temps de coagulation du sang du doigt est passé de plus de 3 heures à 30 minutes.

Depuis la méthode de Nolf a été souvent employée et a donné des résultats intéressants. Mais, contrairement à ce que croyait Nolf au début, les injections de propeptone, si elles ne donnent pas lieu à des accidents anaphylactiques, peuvent être l'occasion de réactions locales très douloureuses et très pénibles, qui ont pu, dans certains cas, rendre impossible la continuation du traitement (Lereboullet et Vaucher).

Indépendamment de ces méthodes qui restent encore aujourd'hui les bases du traitement de l'hémophilie, on a essayé divers autres procédés pour lutter contre la tendance aux hémorragies : les injections de sang humain (isohémothérapie), l'autosérothérapie, l'injection de sérum humain d'un des parents (Chalier), etc. Tous ces procédés peuvent rendre des services et, au cas d'une hémorragie grave chez un hémophile, pourront être utilement mis à contribution, mais aucun ne peut donner de guérison durable dans une maladie qui a à sa base une véritable malformation sanguine.

Il faut enfin signaler comme hémostatiques généraux susceptibles de donner de bons résultats dans l'hémophilie, les extraits hypophysaires et l'émétine. Leur mode d'action est fort mal connu, mais leur efficacité temporaire est dans quelques cas certaine. J'ai connu, il y a quelques années, un hémophile qui avait fréquemment recours aux injections d'émétine, et avec un excellent résultat, pour arrêter les épistaxis répétées auxquelles il était sujet. On emploiera les injections intramusculaires à la dose de 2 à 4 centigrammes

On voit combien, malgré ses imperfections et ses lacunes, le traitement de l'hémophilie a fait de progrès depuis 20 ans. Si on ne peut parler de guérison de la maladie, au moins dispose-t-on de toute une

gamme de procédés qui permettent de lutter très efficacement contre les accidents hémorragiques des hémophiles, de diminuer énormément et même de supprimer le danger des interventions chirurgicales chez ces sujets, de procurer enfin quelquefois à ces malades de longues périodes de guérison apparente. Le rôle du médecin est de faire entre ces diverses techniques un choix judicieux et d'en approprier l'emploi suivant les circonstances et le type de malade auquel il a affaire.

CHAPITRE VIII

DES PURPURAS

Par Ph. Pagniez.

Définition. — Le mot *purpura* pris dans un sens étroit désigne les ecchymoses spontanées, qu'on peut observer en clinique dans les circonstances les plus diverses ; on dit d'un malade qui en est porteur qu'il présente du purpura, des taches de purpura. Mais par extension on a été amené à désigner sous ce nom de purpura des syndromes cliniques dans lesquels la tache ecchymotique n'est plus qu'un symptôme, quelquefois le plus important, quelquefois aussi d'ordre presque secondaire.

Nous aurons donc à étudier séparément le purpura, envisagé en tant que symptôme isolé, les conditions dans lesquelles il apparaît, et les maladies étiquetées purpuras.

Sémiologie. — Le purpura est une lésion hémorragique de la peau. Les lésions élémentaires qui le constituent sont figurées par des taches plus ou moins arrondies et limitées, ou par des extravasations cutanées, d'étendue et de forme variables. Tous ces éléments ont un caractère commun : ils ne s'effacent pas à la pression. Il existe tous les intermédiaires entre la petite tache punctiforme, d'abord rouge vif, puis de coloration rouillée, jusqu'à la large ecchymose d'un bleu noir, dont la teinte vire ensuite au violet et au jaune.

Les auteurs anciens avaient classé toutes ces taches et décrivaient les pélio es, les pétéchies, les vibices (stries hémorragiques). Cette terminologie est désuète, mais on distingue encore les *pétéchies*, taches punctiformes, lenticulaires ou nummulaires, arrondies ou ovalaires dont le diamètre varie de 1 à 10 millimètres, des *ecchymoses*, plaques violacées plus larges, qui peuvent, quand elles sont très étendues, cou-

vrir d'énormes surfaces cutanées. Les pétéchies les plus petites sont fréquemment centrées d'un poil. Elles peuvent se grouper de façon à simuler un exanthème.

Comme le fait remarquer Grenet, la pétéchie est plus spéciale, plus « purpurique » que l'ecchymose, parce que toujours spontanée. En effet chez un sujet prédisposé, tel l'hémophile, une contusion insignifiante pourra donner une ecchymose, elle ne donnera jamais de pétéchies.

L'éruption purpurique peut être pure ou accompagnée d'érythème, quelquefois aussi d'éruption herpétique (herpès ou zona vrai).

Quelle que soit son étiologie, le purpura cutané peut ne s'accompagner d'aucun épanchement sanguin, d'aucune hémorragie ; il est alors dit *simplex*. Fréquemment la poussée purpurique de la peau s'accompagne d'hémorragies ; la maladie est alors dite purpura *hémorragique*.

Nous étudierons d'abord les formes dites idiopathiques de purpura qui sont constituées par le purpura primitif et ses variétés.

PURPURAS PRIMITIFS

Le purpura a été longtemps confondu avec le scorbut. Werlhof en sépara, en 1735, une forme de purpura hémorragique non fébrile, que nous retrouverons plus loin. Au commencement du dix-neuvième siècle, les auteurs français, surtout en la personne d'Alibert, multiplièrent les formes de purpura. Celles-ci restèrent nombreuses avec Lasègue, mais à partir de 1883, avec Merklen, puis Thibierge, une classification plus étroitement clinique fut adoptée. Elle a été conservée depuis (Apert), et on peut aujourd'hui encore la prendre comme base de description. Elle reconnaît 3 grandes formes de purpura primitif : le purpura exanthématique ou rhumatoïde, le purpura infectieux, le purpura ecchymotique, ou maladie de Werlhoff.

Mais il faut bien savoir que si le purpura ecchymotique a une allure assez spéciale,les deux autres formes ne sont point strictement séparées et qu'il existe tous les intermédiaires entre le purpura exanthématique et le purpura dit infectieux.

Purpura exanthématique, ou rhumatoïde. — Cette forme représente la forme bénigne des purpuras primitifs ; elle est au purpura infectieux ce qu'est par exemple l'ictère catarrhal par rapport aux ictères infectieux.

La maladie est ordinairement précédée de prodromes d'ordre tout

à fait banal : courbatures, troubles digestifs, perte d'appétit, un peu de céphalée, légère élévation thermique.

Très rapidement, ou seulement après 2 à 3 jours, apparaît l'éruption : les membres inférieurs, surtout au voisinage des articulations, se couvrent de fines pétéchies de coloration rose vif ou d'emblée foncée. Elles occupent surtout la partie antérieure de la jambe, la face externe de la cuisse. L'éruption peut aussi apparaître aux membres supérieurs, très rarement au tronc et à la face. Au membre supérieur les éléments de purpura se cantonnent au niveau du coude, à l'avant-bras, au dos de la main. Comme toute tache sanguine les pétéchies changent rapidement de couleur, prennent une coloration jambonnée ou rouillée plus ou moins accusée, et en 8 à 15 jours s'effacent complètement. Les taches revêtent exceptionnellement l'aspect en cocarde, quand la périphérie est plus foncée que le centre. A part l'épistaxis, des hémorragies accompagnent fort rarement l'exanthème : on voit surtout le retour des règles, exceptionnellement l'hématurie. D'une façon habituelle, c'est un purpura simplex.

L'éruption purpurique est quelquefois accompagnée d'érythème simple, d'érythème polymorphe, ou de macules urticariennes. On a signalé la prédominance de l'éruption sur un membre atteint de paralysie infantile, d'hémiplégie.

On a signalé aussi, en concomitance avec le purpura l'apparition de placards d'œdème localisé, particulièrement au dos de la main, ou de larges nodules, analogues à ceux de l'érythème noueux et, comme ceux-ci, occupant de préférence la crête du tibia.

Pendant la période d'éruption, les troubles digestifs et infectieux légers du début persistent, mais habituellement peu accusés ; la température est modérée ; il existe quelquefois un peu d'albumine dans l'urine ; exceptionnellement on voit les manifestations gastro-intestinales prendre de l'acuité et éclater une crise de vomissements, de diarrhée et de douleurs adbominales, aiguë mais de peu de durée.

Un caractère spécial est donné par les douleurs rhumatoïdes : quelques articulations des membres inférieurs, surtout celle du cou-de-pied, sont le siège d'arthralgies; exceptionnellement apparaît un peu d'épanchement sans rougeur de la peau. En même temps les os, les muscles, les gaines tendineuses peuvent être douloureux, spontanément ou à la pression.

L'évolution et la durée de la maladie sont très variables, car le propre du purpura bénin est de procéder par *poussées successives*, subintrantes, ou séparées par des intervalles de temps suffisants pour que la première éruption ait eu le temps de disparaître, partiellement

ou complètement. On peut donc voir coexister des éléments purpuriques d'âges différents.

Les retours d'éruption se produisent surtout lors des tentatives de lever et on a vu certains cas se prolonger ainsi pendant des mois. Mais il s'agit là de faits exceptionnels, et dans l'ensemble le *pronostic* est tout à fait bénin. Cependant on a signalé la possibilité d'apparition d'accidents de néphrite avec quelquefois passage à la chronicité (Hutinel).

Purpura à allures infectieuses. — Dans cette forme se retrouvent les mêmes symptômes que dans la précédente, mais avec un degré plus accentué dans le caractère infectieux et avec une tendance marquée aux hémorragies.

L'éruption est précédée de prodromes qui tantôt sont d'ordre banal, tantôt affectent l'allure d'une fièvre typhoïde, ou font penser à une endocardite infectieuse. C'est dire qu'on observe à ce moment de la céphalée, de la courbature, des troubles digestifs, des troubles nerveux, des épistaxis, de la fièvre, etc. Celle-ci n'a pas habituellement de régularité.

L'éruption peut se faire attendre assez longtemps, quelquefois pendant 5, 6, 8 jours. Elle est irrégulière dans sa distribution et d'aspect composite : ce sont des pétéchies de dimensions inégales, les unes punctiformes, les autres lenticulaires ou nummulaires, disséminées ou groupées en colonies séparées par des espaces de peau saine plus ou moins étendus. Aux pétéchies s'ajoutent de larges macules ecchymotiques intercalées qui peuvent atteindre de grandes dimensions.

Tous ces éléments sont répandus comme au hasard sur la surface cutanée des membres, du tronc et même de la face dont ils accusent la pâleur cireuse. Ici comme dans la forme exanthématique, on voit des poussées successives juxtaposer des éléments d'âges différents, les plus anciens devenant noirs, puis jaunes ou verdâtres et chaque élément évoluant en trois semaines environ. Le purpura à allures infectieuses est un purpura hémorragique : le sang peut apparaître dans les crachats, les matières fécales, les urines. Indépendamment des épistaxis qui sont banales, on peut voir survenir des hématuries, des hémoptysies, la stomatorragie, le mélœna. Il peut y avoir aussi des hémorragies profondes dans les masses musculaires, les séreuses, les différents viscères Toutes ces hémorragies peuvent précéder, accompagner ou suivre les manifestations cutanées.

Dans certains cas les éléments purpuriques sont vésiculeux ou présentent rapidement des traces de nécrose. Les manifestations gan-

gréneuses, spécialement étudiées par Martin de Gimard, peuvent être tout à fait limitées (forme nécrotique), mais quelquefois aussi se généraliser à des surfaces plus ou moins étendues, s'accompagner même de gangrène des muqueuses, en particulier de la muqueuse buccale. Dans ces formes graves on peut voir survenir des lymphangites, des phlébites, des adénopathies, des synovites.

Des arthropathies vraies à allure de pseudo-rhumatisme infectieux peuvent se montrer et les articulations, atteintes d'épanchement plus ou moins hémorragique, peuvent être frappées secondairement d'arthrite suppurée.

Un ensemble de symptômes aussi important ne va pas sans phénomènes généraux concomitants sérieux, tels que prostration, délire, forte élévation thermique. Les urines sont naturellement rares et albumineuses. Suivant la prédominance des signes, on distingue une forme typhoïde (typhus angéio-hématique de Landouzy et Gomot) et une forme pyohémique. Il y a enfin des cas où l'éruption se fait peu et où les hémorragies sont au premier plan.

La durée de la maladie est très variable : de 2 à 4 semaines ; elle se termine par guérison, même après évolution grave, dans un tiers des cas environ. Les escarres s'éliminent et l'anémie toujours marquée se répare. La convalescence est longue, pénible et peut être entrecoupée par des rechutes hémorragiques.

Quand la mort survient, elle est le fait de l'exagération des symptômes infectieux ou anémiques ; elle peut aussi être la conséquence d'une hémorragie, particulièrement d'une hémorragie profonde, d'une hémorragie cérébrale ou méningée (une observation de Guillain).

Nous avons déjà signalé la plupart des complications susceptibles de se montrer : arthrites, adénites, phlébites, etc... Il faut y ajouter la pleurésie, la péricardite, la péritonite.

Le pronostic de ces purpuras infectieux est donc très variable, suivant la gravité de la forme à laquelle on a affaire. Dans l'ensemble il est plutôt grave.

Purpura ecchymotique. — Cette variété, qui correspond à la forme décrite par Werlhoff et bien étudiée par Marfan, est nettement individualisée cliniquement. C'est un purpura hémorragique avec larges ecchymoses, survenant presque toujours chez les enfants, de préférence chez les filles jusqu'à 10 et 12 ans.

Le début est imprévu, en pleine santé apparente et se traduit par l'apparition brusque d'épitaxis, d'hémorragies buccales se produisant au niveau de la muqueuse des joues ou du voile du palais. Quelquefois

on peut observer aussi des hémorragies digestives, au niveau de la muqueuse gastrique ou intestinale, rarement des hémoptysies.

Très rapidement la peau se couvre d'ecchymoses, disséminées sans ordre sur tout le corps, surtout au niveau du tronc et des membres inférieurs. Ces ecchymoses sont généralement de grande taille (dimensions d'une pièce de 5 francs ou davantage). Quelquefois les ecchymoses sont accompagnées de pétéchies.

Tous ces éléments subissent l'évolution habituelle et passent par la gamme de coloration des éléments dont l'hémoglobine se transforme. Ils sont fréquemment d'âges différents, le purpura ecchymotique procédant souvent par poussées successives. Aussi à la période d'état l'aspect « roué de coups », est-il classique.

Un caractère remarquable de ces purpuras ecchymotiques est leur peu de retentissement sur l'état général. On n'observe ici ni mouvement fébrile, ni phénomènes infectieux, ni douleurs rhumatoïdes; mais, par contre, les signes de déglobulisation sont souvent importants : anémie rapide, tendance aux lipothymies, accélération du pouls, grande pâleur.

Après 2 à 3 semaines, ecchymoses et hémorragies cessent et la convalescence survient. Elle aboutit d'ordinaire assez rapidement au retour à la santé. Dans la règle le pronostic est donc favorable, mais il faut savoir qu'il existe une forme à rechute (Millard, Marfan, Apert et Rabé) dans laquelle les hémorragies cutanées et muqueuses peuvent se reproduire avec une grande facilité pendant des semaines et des mois. Il y a même une véritable *forme chronique* de la maladie de Werlhoff, qui peut durer pendant des années.

Purpura fulminans d'Henoch. — Cette forme, observée par Guelliot, décrite par Henoch en 1886, et qui doit correspondre probablement à des étiologies multiples a une allure clinique très nette. C'est un purpura cutané à début brusque et à évolution presque toujours fatale en quelques heures.

Cette maladie frappe ordinairement des enfants très jeunes, au-dessous de 5 ans. Le début en est brusque, le plus habituellement en pleine santé ; quelquefois au cours d'une gastro-entérite ou à la convalescence d'une maladie ; il se traduit par des symptômes d'abattement avec pâleur, ou par des frissons, des convulsions.

Très rapidement apparaissent sur la peau des ecchymoses multiples à extension rapide, accompagnées ou non de taches plus petites (pétéchies). Elles peuvent recouvrir en quelques heures tout un membre, s'accompagner d'une infiltration œdémateuse dure et se recouvrir

de phlyctènes à contenu séro-sanguinolent. Il n'y a pas d'hémorragies par les muqueuses. Cependant les phénomènes généraux sont d'une gravité extrême. Avec ou sans douleurs et cris l'enfant tombe rapidement dans la prostration et le collapsus avec refroidissement des extrémités et pâleur cyanique de la face. En moins de 24 heures souvent la mort survient sans reprise de connaissance.

PURPURAS SECONDAIRES

Indépendamment des purpuras dits primitifs que nous venons de passer en revue et dont nous aurons occasion de discuter plus loin la nature, on peut voir survenir du purpura dans les maladies les plus diverses, avec d'ailleurs des allures et des caractères assez différents. Tantôt il s'agit d'un syndrome purpurique complet avec hémorragies venant compliquer telle maladie infectieuse classée, soit dès son début, soit au cours de son évolution. Tantôt il s'agit de purpura simplex et ce n'est plus alors qu'un symptôme venant se surajouter à un tableau clinique et y ajouter une note spéciale traduisant la participation sanguine à un ensemble morbide.

Les purpuras secondaires peuvent, pour la commodité de la description, être classés en purpuras de cause locale et purpuras de cause générale (Apert).

Purpuras de cause locale. — On peut voir apparaître des taches de purpura sur les membres qui ont été longtemps soumis à une compression prolongée, ou qui sont distendus par un œdème considérable. On a signalé aussi leur apparition sous des pansements humides longtemps laissés en place. Des ruptures vasculaires avec purpura consécutif s'observent quelquefois dans le territoire d'un nerf atteint de névrite.

Dans un tout autre ordre de phénomènes, l'observation de petites taches purpuriques par rupture vasculaire est commune à la face ou au niveau du cou et de la partie supérieure de la poitrine, à la suite de violentes quintes de coqueluche ou de fortes crises d'épilepsie.

Purpuras de cause générale. — Ces causes très diverses peuvent se ranger sous quelques rubriques. Il y a des purpuras consécutifs à des intoxications, des purpuras survenant au cours de maladies infectieuses aiguës, des purpuras compliquant des maladies chroniques.

Origine toxique. — Nombre de médicaments peuvent donner du purpura. Citons la quinine, l'antipyrine, le chloral, les composés iodiques, boriques, les balsamiques, l'arsenic et ses composés, y compris l'arsénobenzol, le phosphore, l'alcool, etc.

Il s'agit le plus habituellement d'un purpura à type exanthématique, qui quelquefois coïncide avec d'autres déterminations cutanées, tel le purpura iodique qui peut se voir en même temps que de l'acné ou de l'ecthyma.

Certaines intoxications professionnelles peuvent entraîner l'apparition de purpura ; c'est ainsi qu'il a été observé accompagnant la déglobulisation chez les ouvriers travaillant dans les usines de fabrication du benzol.

Le purpura peut faire partie de l'ensemble des accidents consécutifs aux intoxications alimentaires, se voir à la suite de grands surmenages. Il peut aussi s'observer à la suite d'injections de sérums animaux et accompagner d'autres manifestations de la maladie sérique.

Dans un certain nombre de faits de purpura toxique, l'éruption pétéchiale coïncide, ou suit, un érythème ou une poussée urticarienne. Tous les faits de passage existent entre l'éruption purpurique isolée et l'intrication d'érythème polymorphe et de purpura.

Origine infectieuse. — Le purpura peut survenir au cours des fièvres éruptives, variole, scarlatine, rougeole, tantôt comme représentant une sorte d'exagération de la dilatation congestive qui accompagne la lésion cutanée élémentaire de ces maladies, tantôt comme une véritable complication hémorragique coexistant avec d'autres manifestations : épistaxis, stomatorragie, hématuries, etc.

Presque toutes les maladies infectieuses dans leurs formes graves, et même quelquefois dans leurs formes banales,peuvent s'accompagner de purpura, mais il est surtout fréquent dans la fièvre typhoïde, la grippe, la septicémie puerpérale, les septicémies chirurgicales, l'endocardite infectieuse, etc... On l'a signalé aussi dans la paratyphoïde A, le paludisme et même dans la fièvre de Malte (Carrieu et Anglada). Il peut accompagner la méningite cérébro-spinale. On le rencontre encore dans les pyohémies de certaines affections suppurées comme la pleurésie purulente. Il peut même compliquer des affections banales et bénignes comme les angines.

Tantôt il s'agit dans ces faits de purpura simplex à forme pétéchiale ou ecchymotique, tantôt de purpura avec hémorragies.

Purpura cachectique. — Sous cette rubrique on est obligé de ranger des faits très disparates de purpura qu'on peut rencontrer chez des artério-scléreux, des tabétiques, des paraplégiques, des cardiaques, des

brightiques, des diabétiques, des tuberculeux, des cancéreux, des hépatiques surtout et qu'on rattachait jadis aux dyscrasies.

C'est à côté de ces purpuras que doivent prendre place ceux qu'on observe dans les maladies du sang : tel le purpura des leucémies, dont la signification est ordinairement fort grave.

Le purpura du scorbut procède par éruptions de pétéchies centrées par les poils ou par larges nappes diffuses localisées de préférence aux membres inférieurs. On sait qu'il existe en même temps des lésions gingivales (gonflement et suintement sanguinolent) et des épanchements sanguins abondants dans le tissu cellulaire sous-dermique, les espaces interfasciculaires des muscles, les bourses séreuses, etc.

Signalons en terminant cette très rapide énumération l'existence de quelques variétés cliniques :

Le purpura des vieillards, qui se traduit par l'apparition de larges taches ecchymotiques occupant de préférence le dos des mains ;

Le purpura annularis telangiectodes de Majocchi, variété spéciale de purpura occupant les membres inférieurs, à évolution chronique, caractérisé par des taches purpuriques punctiformes à extension en anneau, semées sur un fond pigmenté de teinte ocre.

Anatomie pathologique. — L'étude histologique des taches de purpura a montré que la lésion n'était pas toujours la même. Sans doute il y a toujours présence de sang immobilisé, mais ce sang est tantôt resté dans l'intérieur des capillaires énormément distendus et on a alors affaire au purpura *ectasique*, tantôt il y a eu issue du sang hors des capillaires et le purpura est dit *extravasif*. « Le sang en nature se répand alors dans l'hypoderme, le derme, les couches sous-papillaire et papillaire. Les hématies et les leucocytes se répandent entre les faisceaux conjonctifs, arrivent au contact de la gaine des nerfs, des poils, des glandes sébacées et sudoripares sans la franchir, s'insinuent presque dans le corps muqueux de Malpighi et le soulèvent au besoin en déterminant la formation d'une phlyctène sanguine » (Dominici).

Ultérieurement les débris des globules extravasés seront repris en partie par les macrophages, le pigment mis en liberté sera résorbé ou transformé en partie sur place (*biligénie hémolytique locale*. V. le chapitre de l'Hémolyse).

La question qui se pose à propos de l'histologie pathologique est de savoir s'il existe des lésions vasculaires importantes dans le purpura. Il paraît hors de doute que, indépendamment des cas d'ectasie simple, il peut y avoir extravasation sanguine par simple diapédèse à travers la paroi peu altérée (Cohnheim, Hayem), mais souvent il y a altéra-

tion de la paroi et on a décrit des ruptures de veinules sous-dermiques, des lésions d'endartérite, de capillarite desquamative et proliférante avec ou sans thrombose (Hallopeau, Labadie-Lagrave, Leloir et Claisse), des lésions dégénératives des parois à type athéromateux, graisseux ou amyloïde. Enfin on a observé la thrombose due à l'arrêt d'embolies septiques.

Bien entendu, indépendamment de ces lésions cutanées locales, on peut trouver à l'autopsie des purpuriques des lésions très variées, les unes résultant de localisations hémorragiques viscérales multiples, les autres de type très différent et de siège variable : lésions rénales, spléniques et surtout hépatiques.

Pathogénie. — La question de la pathogénie du purpura est restée longtemps très embrouillée ; elle l'est encore. On a proposé des pathogénies différentes suivant les formes de purpura, établi des classifications basées sur les réactions sanguines et essayé de distinguer ainsi de vrais et de faux purpuras.

Il est de toute évidence que le purpura envisagé en tant que lésion élémentaire n'étant qu'un symptôme ; il ne saurait être question de lui attribuer une pathogénie identique dans tous les cas, pas plus qu'on ne songe à attribuer une seule pathogénie à toutes les variétés d'épistaxis.

Il y a dans cette vaste question des purpuras des individualités cliniques nettes. Le mieux est de chercher d'abord à comprendre comment les choses s'y pass nt, et de prendre connaissance des faits concernant les purpuras primitifs.

Nous avons vu qu'il y a dans le purpura des lésions vasculaires. On y observe aussi des lésions sanguines. Celles-ci ont été bien étudiées surtout par Hayem et ses élèves, Lenoble et Bensaude en particulier.

Les *altérations sanguines* observées dans le purpura primitif sont de plusieurs ordres. On y peut voir tout d'abord une diminution plus ou moins marquée du nombre des globules rouges. Celle-ci est le fait des hémorragies lorsqu'elles sont abondantes et aussi très certainement, dans certains cas, d'un processus de déglobulisation concomitant. La réaction de réparation, ou l'irritation des organes hématopoïétiques, se traduisent d'autre part par la présence dans le sang de globules rouges nucléés et de myélocytes (réaction myéloïde). Dans des formes aiguës, Lenoble a vu jusqu'à 13 normoblastes pour 100 leucocytes et 6 à 7 myélocytes. Ceux-ci sont en général des myélocytes à granulations neutrophiles.

En même temps que ces modifications quantitatives et qualitatives

portant sur les éléments rouges et blancs du sang, on peut voir dans le purpura des troubles de la coagulation et de grosses modifications dans la teneur en hématoblastes, ou plaquettes sanguines, bien mises en évidence par Hayem, Bensaude, Lenoble. Le nombre de ces éléments est considérablement diminué et les plaquettes persistantes peuvent être altérées dans leur forme et dans leurs propriétés.

Quand la *diminution des plaquettes* est extrêmement considérable, elle est facile à apprécier par un simple examen de sang frais, ou mieux de sang prélevé dans la veine et rendu incoagulable et stabilisé. Dans un cas que j'ai étudié avec L. Le Sourd j'ai pu constater ainsi la disparition *totale* des plaquettes du sang.

Quand il y a seulement diminution, il est indispensable, pour en apprécier l'importance, de faire une numération des plaquettes (V. le chapitre *Plaquettes*). Duke, qui a spécialement étudié cette question, a montré qu'il y avait souvent un certain parallélisme entre la diminution du nombre des plaquettes (qui de 200.000 tombent à 20.000, 10.000, moins encore) et l'importance de l'éruption purpurique.

Cette diminution considérable du nombre des plaquettes dans le purpura peut s'accompagner de *retard de coagulation*. Elle s'accompagne surtout de modifications importantes de la rétractilité du caillot. C'est M. Hayem qui a également mis en évidence dans le purpura la fréquence de l'irrétractilité du caillot. Cette anomalie de coagulation a été retrouvée depuis par de nombreux observateurs, et il y a un certain parallélisme entre la diminution du nombre des plaquettes et l'importance de l'irrétractilité (Hayem, Duke, Le Sourd et Ph. Pagniez). On doit à Duke la découverte d'une autre particularité intéressante : on peut observer dans le purpura une importante augmentation du temps de saignement (V. le chapitre *Coagulation*, p. 40) et cette augmentation est proportionnelle à la diminution du nombre des plaquettes. Tout ceci s'accorde donc pour établir une relation entre la tendance aux hémorragies et une lésion sanguine spéciale caractérisée par la diminution allant jusqu'à la disparition du nombre des plaquettes. C'est bien d'une modification de coagulation par défaut qu'il s'agit, car l'addition au sang de purpurique de plaquettes normales corrige le trouble de coagulation et rétablit la rétractilité normale du caillot (Le Sourd et Ph. Pagniez) et ceci montre qu'il ne saurait s'agir de l'action d'un produit anticoagulant d'origine microbienne ou glandulaire.

L'existence de lésions sanguines dans le purpura primitif est donc indiscutable, mais ces lésions ne seraient pas constantes, ou du moins elles n'ont pas été rencontrées dans tous les cas de purpura. Se basant sur ce fait, Lenoble a établi une classification des purpuras et proposé

d'en reconnaître deux variétés : un purpura *vrai*, avec irrétractilité, diminution des plaquettes et réaction myéloïde du sang, et des éruptions purpuriques banales dans lesquelles le sang n'aurait point de caractères particuliers. Cette tentative a soulevé beaucoup d'objections et n'a généralement pas été acceptée. Il semble que la question devrait être reprise en tenant compte des données hématologiques et expérimentales actuellement établies. Il serait indispensable que tout cas de purpura dont les lésions sanguines paraissent douteuses fût l'objet d'un examen attentif, comprenant non seulement la recherche de la rétractilité et des caractères essentiels du sang, mais aussi une détermination du temps de saignement, une numération des plaquettes, et une étude de leurs propriétés coagulantes et rétractiles.

De même qu'il n'existe d'étude complète d'un cas d'anémie qu'avec numération, calcul de la valeur globulaire, de la résistance, etc., de même il ne peut y avoir étude de maladies avec troubles de la coagulation qu'avec mise en œuvre des moyens propres à les reconnaître.

Il est très important d'autre part que, dans le purpura, l'étude du sang soit faite de façon précoce, car dans les cas à évolution favorable les modifications sanguines peuvent se réparer très vite ainsi que j'ai eu occasion de le constater, et les lésions des plaquettes peuvent passer inaperçues si l'examen est trop tardif.

En attendant le résultat de ces recherches qui montreront s'il existe vraiment des cas de purpura primitif indépendants de toute lésion des plaquettes sanguines, il reste établi que, dans bon nombre de faits, celle-ci est indiscutable, importante et de rôle manifeste dans la production de la tendance aux hémorragies.

On a même pu expérimentalement reproduire des taches de purpura avec état hémorragique en injectant au cobaye des sérums antiplaquettes (Lee et Robertson, T. Watabiki, Ledingham).

Il ne semble pas toutefois que la lésion des plaquettes sanguines, pour capitale qu'elle soit dans le purpura, puisse expliquer le déterminisme complet des lésions cutanées. On observe par exemple, ainsi que je l'ai montré il y a quelques années, une chute aussi importante du nombre des plaquettes avec irrétractilité du caillot dans la spirochétose ictérigène. La tendance aux hémorragies existe dans cette maladie, les épistaxis y sont très fréquents, mais les éruptions purpuriques exceptionnelles. Il faut donc qu'un autre facteur intervienne pour localiser de façon exclusive ou prédominante à la surface cutanée la tendance aux hémorragies.

Ici nous sommes réduits aux hypothèses. On a vu que des *lésions des capillaires* ont été constatées dans le purpura. Leur fragilité peut

être recherchée par des procédés entrés depuis peu dans la pratique clinique : tel l'application d'un lien élastique laissé en place sur le bras pendant quelques minutes (Frugoni, Weil de Lyon). Chez un sujet normal le tégument reste intact ; chez un sujet aux capillaires fragiles (certaines fièvres éruptives, artério-sclérose, etc.) de petites suffusions sanguines apparaissent à la partie antérieure de l'avant-bras. L'application de ventouses a depuis longtemps montré la fragilité des capillaires chez certains malades.

Lésion sanguine et lésion vasculaire ne sont elles-mêmes que des conséquences et nous sommes ramenés avec l'étiologie des purpuras primitifs à l'*infection et à l'intoxication.*

L'étude bactériologique a permis d'isoler du sang des purpuriques de nombreux germes et de les retrouver quelquefois seulement au niveau des éléments cutanés. Ce n'est pas seulement dans les cas de purpuras à allures infectieuses qu'ont été faites ces constatations positives, mais aussi dans des cas de purpuras exanthématiques sans complication. La multiplicité des germes trouvés (pneumocoque, streptocoque, staphylocoque, pyocyanique, etc.) leur banalité ne permettent pas de conclusions très précises sur leur rôle. Cependant il faut signaler que certains germes ont, pour la production de purpuras graves, une importance toute spéciale. De ce nombre est le méningocoque et les paraméningocoques, qui, avec ou sans méningite, et par voie de septicémie, peuvent donner lieu à des accidents de purpura rapide et graves. M. Netter a bien mis en évidence ces faits très intéressants.

D'après certains exemples (de Verbizier) on est autorisé à se demander si le purpura fulminans d'Henoch ne serait pas dû fréquemment, sinon toujours, au méningocoque. C'est en tout cas une étiologie à laquelle on devra penser aussitôt en présence de ce syndrome.

Il est possible que certains microbes agissent en détruisant directement les plaquettes dans le sang, après un processus d'agglutination comme celui que Govaerts a mis en évidence, en vertu d'affinités spéciales analogues aux affinités hémolysantes particulières de certains germes.

Ainsi se trouverait créé l'état hémorragique particulier qui s'observe dans le purpura. Il est possible et vraisemblable que dans d'autres cas ces microbes agissent par leurs toxines et sur les plaquettes et sur les parois vasculaires. Enfin pour inconstant qu'il soit, le processus de l'embolie septique est certainement quelquefois en cause.

Ce n'est pas tout, et même dans les prupuras primitifs reconnus de nature infectieuse par l'examen, il est difficile de ne pas attribuer dans le déterminisme et la localisation des éléments cutanés un *rôle*

au système nerveux. Ce rôle, à la suite des travaux de Couty, de Faisans, avait été considérablement étendu et certainement de façon exagérée. Le purpura apparaissant sur le trajet d'un nerf atteint de névrite montre cependant qu'il peut être important et il est légitime d'en admettre la participation. Les expériences de Grenet sur la reproduction expérimentale du purpura par lésions combinées du système nerveux et du foie, bien que très complexes et d'interprétation discutable, parlent également dans le même sens.

En résumé il y a dans le *purpura primitif* des faits nettement établis qui montrent une relation évidente entre l'état hémorragique et des altérations importantes des plaquettes sanguines. Ces altérations ne semblent toutefois pas suffisantes pour expliquer complètement la localisation entière ; celle-ci relève aussi de lésions vasculaires sous la dépendance probable du système nerveux et du foie. L'ensemble de ces altérations est d'origine microbienne, presque certainement exclusive.

Si la pathogénie du purpura primitif infectieux présente des lacunes importantes, celle des *purpuras secondaires* est encore beaucoup moins bien précisée, et on le conçoit quand on songe aux conditions si diverses dans lesquelles, on l'a vu, le purpura peut survenir. Dans certains cas d'intoxication le mécanisme apparaît relativement assez simple. C'est ainsi que par exemple le purpura qui a été observé dans les intoxications par le benzol, poison leucolytique et déglobulisant, doit, suivant toute vraisemblance, relever d'une altération sanguine et vasculaire directe. Un mécanisme analogue doit se retrouver dans beaucoup d'intoxications.

Le purpura qui complique les maladies infectieuses ou les fièvres éruptives est, comme le purpura primitif, d'origine microbienne. Mais pour les purpuras des cachectiques, des brightiques, tuberculeux, cancéreux, etc., leur pathogénie nous échappe encore complètement. Tantôt ils doivent être encore d'origine microbienne, tantôt d'ordre toxique direct, le plus souvent consécutifs, suivant toute vraisemblance, aux altérations de la rate, du foie et des reins. L'exemple du scorbut laisse penser que, dans un certain nombre de cas, ces purpuras des cachectiques pourraient être en rapport avec l'insuffisance alimentaire et relever de troubles de carence.

Diagnostic et pronostic. — Le diagnostic de purpura en tant que lésion élémentaire est extrêmement facile et il n'y a pas lieu d'y insister.

Le diagnostic de certaines formes peut prêter à hésitation. *Le pur-*

pura rhumatoïde, quand il est typique, se différencie facilement de l'érythème polymorphe dont les éléments s'effacent à la pression et siègent de préférence au niveau des membres supérieurs. Il y a des formes de transition où le diagnostic est impossible et n'a d'ailleurs aucune importance, tant au point de vue pathogénique qu'au point de vue thérapeutique.

Le scorbut dans ses formes atténuées ressemble beaucoup au purpura rhumatoïde et s'en différencie toutefois par l'état spécial des gencives.

Le diagnostic du *purpura infectieux* est facile en tant qu'entité morbide ; mais il est souvent délicat de déterminer si on a affaire à un purpura primitif qui restera tel, ou s'il s'agit de la première phase d'une maladie infectieuse classée.

Quant au *purpura ecchymotique*, type maladie de Werlhoff, on n'en peut faire le diagnostic que quand l'évolution a duré un certain temps et que ses divers caractères (absence de fièvre, absence de douleur) ont eu le temps de s'affirmer.

Tout purpura, dont la cause ne paraît pas évidente, nécessite l'hémoculture, d'abord aérobie, et anaérobie si le résultat a été négatif. Elle pourra apporter une donnée intéressante au point de vue non seulement du diagnostic mais aussi du pronostic et du traitement.

L'examen du sang fournira également des renseignements dont il n'y a pas besoin de souligner la valeur. Il peut se faire très simplement et à titre d'indication provisoire au lit du malade par prélèvement de quelques gouttes dans une pipette (rétractilité) et par préparation d'une lame sèche qui permettra de reconnaître rapidement au microscope la présence ou l'absence des plaquettes et l'existence d'une réaction myéloïde. Un examen plus détaillé fait au laboratoire viendra à loisir compléter les résultats.

On ne peut qu'indiquer quelques données au sujet du *pronostic* des purpuras. Le purpura secondaire est d'une façon générale un symptôme fâcheux, mais qui ne tire sa signification que du rapprochement avec l'ensemble des données cliniques.

Le purpura rhumatoïde est d'un pronostic bénin, le purpura infectieux d'un pronostic grave et le purpura fulminans d'un pronostic fatal. Aussi devra-t-on, quand on a affaire à un purpura primitif qui vient d'apparaître, être très réservé au point de vue pronostic, et attendre que l'allure générale en soit bien dessinée.

De même il faut, à une période plus avancée, ne jamais oublier que tout purpura est par essence une maladie à rechute.

On pourra tirer d'intéressantes données au point de vue pronostic

de l'examen du sang. Hayem et ses élèves ont montré que la persistance des troubles sanguins (irrétractilité, absence ou grande diminution du nombre des plaquettes) avaient une fâcheuse signification. Au contraire l'amélioration de ces anomalies, de même que la diminution du temps de saignement (Duke) ont une signification favorable.

Il est inutile de souligner dans l'établissement du pronostic l'importance des autres facteurs : état général, température, signes d'infection profonde, etc...

Traitement. — Les indications thérapeutiques à remplir varient naturellement beaucoup suivant le type de purpura auquel on a affaire.

Le purpura primitif, quelle que soit sa forme, sera traité d'abord comme une maladie infectieuse (régime, surveillance des fonctions digestives et urinaires, antiseptiques, colloïdaux, etc.).

Pour lutter contre la cause immédiate, vasculo-sanguine, du purpura on n'aura guère de résultats utiles à attendre des médications à action vaso-motrice générale, telles que l'adrénaline, les extraits hypophysaires, l'émétine, et c'est surtout à la médication hémostatique visant à rétablir une coagulation normale qu'on aura recours.

Parmi les agents que celle-ci met à notre disposition il n'y en a guère que trois qui doivent être retenus aujourd'hui : le chlorure de calcium, les injections de sérum, les injections de peptone.

Le chlorure de calcium n'est pas seulement indiqué comme médicament coagulant, mais aussi en raison du rôle indiscutable qu'il peut jouer dans le déterminisme des lésions cutanées (exemples de certaines urticaires, de certains prurits, etc.). On y aura donc recours, aux doses de 2 à 4 grammes par jour, prises en 5 à 6 fois. Mais après 3 à 4 jours on en suspendra l'emploi, pour le reprendre d'ailleurs après quelques jours de repos ; mais on devra toujours, et dès le début, en surveiller l'effet, l'action des sels de calcium sur la coagulation variant beaucoup d'un sujet à l'autre.

Les injections de sérums animaux sont susceptibles de rendre de grands services. On pourra donc y recourir en utilisant de préférence les injections sous-cutanées et en tenant compte, pour la répétition des injections, de la possibilité des accidents anaphylactiques. Les doses à utiliser sont de 20 à 40 ou 60 centimètres cubes par injection. Dufour et Le Hello recommandent dans les cas graves l'emploi de sérum de lapin ayant reçu des injections de sérum de cheval. Ce « sérum sérique » leur a donné des résultats excellents et infiniment supérieurs à ceux des autres médications coagulantes.

Les injections de peptone introduites dans la thérapeutique hémostatique par Nolf n'exposent pas aux accidents d'anaphylaxie, mais peuvent donner lieu à des réactions locales pénibles. On a même signalé à leur suite l'érythème scarlatiniforme (Nobécourt). Les injections peuvent être faites quotidiennement pendant 2 à 3 jours, ou répétées à 2 ou 3 jours d'intervalle. On injecte habituellement 5 centimètres cubes. Nobécourt a injecté avec de bons résultats 3 centimètres cubes pendant plusieurs jours à des enfants d'une dizaine d'années (V. la formule au chapitre *Hémophilie*).

Les recherches de ces dernières années tendent à montrer que dans les cas graves on a de beaucoup meilleurs résultats à attendre des injections de sang complet. On pourra y avoir recours de deux façons. Le procédé le plus simple est celui de l'injection dans la fesse d'une quantité de 20 à 40 centimètres cubes de sang. On prélève chez un sujet normal, non syphilitique, avec une simple seringue de 20 centimètres cubes le sang dans la veine et il peut être injecté tel quel immédiatement dans la fesse du malade. Il semble préférable de citrater le sang, dans la seringue même, en y introduisant avant la prise un centimètre cube de solution stérilisée de citrate de soude à cinq pour cent.

Si ce procédé se montre insuffisant, on pourra recourir à la transfusion, en tenant compte alors des précautions d'usage pour le choix du d nneur. La transfusion est un moyen qui évidemment reste réservé aux cas graves. On pourra en cas de purpura traînant qui résiste au chlorure de calcium, aux injections de sérum ou de peptone, obtenir d'heureux résultats de l'irradiation de la rate. Triboulet et Albert Weil ont publié une intéressante et démonstrative observation à ce sujet. Récemment encore des faits analogues ont été signalés par Stephan.

Le choix de ces divers moyens sera subordonné à la variété de purpura en cause. Le purpura rhumatoïde, ou le purpura infectieux à allures bénignes, guériront facilement d'eux-mêmes et la thérapeutique se bornera à maintenir le malade au lit et au régime, et à favoriser l'élimination urinaire; comme seul médicament un peu de chlorure de calcium.

Le purpura à allures franchement hémorragiques sera traité par le chlorure de calcium et la peptone en injection, ou le sérum, de préférence du sérum humain. Si on a affaire à une forme à allures sérieuses, ou à une forme traînante, résistant aux thérapeutiques essayées, on aura avantage à tenter l'isohémothérapie sous forme soit d'injections intramusculaires, soit de transfusions.

Enfin l'irradiation de la rate sera réservée aux formes lentes, mais pourra être essayée aussi dans les formes rapidement graves.

La poussée aiguë enrayée, on aidera la réparation sanguine par la médication martiale et arsenicale.

Les purpuras secondaires venant compliquer des maladies infectieuses définies réclameront la mise en œuvre des mêmes moyens thérapeutiques. Il s'y ajoutera bien entendu le traitement de la maladie par les moyens sérothérapiques et vaccinothérapiques appropriés. C'est surtout dans les purpuras venant compliquer les méningococcies, avec ou sans détermination méningée, dont on a vu l'importance, qu'il faudra sans perdre un instant recourir au traitement sérothérapique.

Mais dans nombre de cas le purpura secondaire ne constitue qu'un épiphénomène auquel il n'y a pas lieu d'opposer une thérapeutique spéciale, telle l'éruption pétéchiale des membres inférieurs chez les cachectiques, les tuberculeux, ou le purpura des vieillards.

Pour les autres purpuras secondaires le plus important sera d'en déterminer la cause exacte : médicamenteuse, alimentaire, etc , de façon à réaliser sans tarder toute suppression utile.

LES PURPURAS CHRONIQUES

Sous cette rubrique doivent prendre place des faits dont le classement n'est pas encore achevé et qui, par un certain nombre de caractères, se rapprochent des variétés aiguës ou subaiguës de purpura que nous venons de passer en revue.

Denys (de Louvain), Hayem ont les premiers attiré l'attention sur ces cas de purpura chronique, étudiés ensuite par Marfan et Nanu. En 1904 Bensaude et Rivet ont consacré à ce sujet un mémoire resté classique. P.-E. Weil a repris en 1920 la question et proposé un groupement des faits sous le nom de *dyscrasie endothélio-plasmatique chronique hémorragique*. A l'étranger des travaux assez nombreux ont paru dans ces dernières années, parmi lesquels il faut citer ceux de Frank sur la *Thrombopénie essentielle*, de Kaznelson sur le *Purpura thrombocytolytique*, de Glanzman (de Berne) sur la *Thrombasthénie hémorragique héréditaire*.

Les faits rangés sous ces diverses appellations ont certains caractères communs. Il s'agit toujours d'individus qui présentent, avec l'allure d'une chronicité plus ou moins accusée, une tendance au purpura

maculeux et ecchymotique avec ou sans hémorragies concomitantes par les muqueuses. Le plus souvent la maladie procède par poussées. Celles-ci peuvent être rapprochées, la maladie persistant alors sans guérison pendant de longs mois, quelquefois des années. Les poussées peuvent au contraire être séparées par de très longs intervalles de santé et se montrer comme des crises parfaitement isolées.

Les manifestations du purpura chronique ont des caractères hématologiques très nets. Elles s'accompagnent en effet d'une diminution considérable du nombre des plaquettes, d'une irrétractilité du caillot, d'un allongement du temps de saignement (Duke), d'une tendance au purpura provoqué que met en évidence le signe du lacet (Weil, de Lyon) mais, fait intéressant,ces modifications peuvent être retrouvées quelquefois en dehors des poussées et dès lors prendre la valeur d'une sorte de stigmate durable. Ce sont des constatations de cet ordre qui amènent P.-E. Weil à considérer qu'il s'agit là d'un état constitutionnel au cours duquel les poussées de purpura ne constituent que des épisodes.

Ce qu'on vient de voir des caractères hématologiques du purpura chronique montre qu'on a affaire là à une véritable maladie des plaquettes sanguines, fait que soulignent les diverses appellations proposées. La pauvreté en plaquettes, ou thrombopénie, peut théoriquement dépendre d'un défaut de formation ou d'une destruction exagérée. Il est permis de penser que cette dernière éventualité est quelquefois réalisée par le mécanisme, mal défini d'ailleurs, d'une action splénique: l'enlèvement de la rate a quelquefois pour effet d'amener une augmentation rapide du nombre des plaquettes et une disparition des troubles (irrétractilité et allongement du temps de saignement) que la thrombopénie avait pour conséquences. La maladie des plaquettes n'est d'ailleurs pas seule en cause et doit ici aussi s'accompagner d'une lésion des endothéliums vasculaires.

Le purpura chronique peut se montrer à l'état isolé,mais il peut aussi compliquer une autre maladie sanguine, comme l'anémie pernicieuse ou certains cas de leucémie. Nous retrouvons là un exemple de ces faits de passage qui relient des états morbides dont les formes pures sont absolument différentes.

L'*étiologie* des purpuras chroniques est encore absolument indéterminée. La tuberculose, la syphilis que l'on a invoquées comme en tout chapitre de pathologie ne paraissent pas en cause. Il faut mentionner la possibilité, pour certains cas, probablement exceptionnels, d'une action d'origine digestive de type anaphylactique (P.-E. Weil). Dans ces cas, la poussée de purpura survient à la façon et quelquefois en

équivalence d'une poussée d'urticaire ou de maladie de Quincke (purpura *anaphylactoïde* de Glanzmann).

Le traitement idéal consisterait à remplacer les plaquettes déficientes. Les essais tentés dans cette voie (injection de plaquettes, transfusion) ont donné de bons résultats, mais presque toujours temporaires. Les injections de sérum ne donnent que des résultats imparfaits. On a eu de bons effets de la médication martiale et arsenicale. Enfin la splénectomie peut dans certains cas graves et à chronicité nettement établie être une ressource suprême. Elle a donné dans quelques cas, nous l'avons vu, des résultats remarquables.

CHAPITRE IX

LES TACHES DE SANG. RECHERCHE DU SANG ET DE SES DÉRIVÉS DANS LES HUMEURS ET PRODUITS D'EXCRÉTION

Par Ph. Pagniez.

La détermination exacte de la nature de taches suspectes d'être des taches de sang a, en médecine légale, une importance sur laquelle il n'y a pas besoin d'insister.

Aussi cette question a-t-elle longuement retenu l'attention des microbiologistes et des chimistes,et aujourd'hui le diagnostic des taches de sang peut-il être établi avec une certitude quasi absolue et par l'emploi de méthodes très différentes. Nous ne passerons en revue ici que les principales, renvoyant pour les détails et pour la discussion de la valeur médico-légale de ces méthodes à l'ouvrage de Dervieux et Leclercq qui nous servira de guide (1).

Quel que soit le procédé auquel on doive recourir, la première opération consiste à traiter la tache par un liquide, de façon à obtenir une solution, sur laquelle portera l'examen. Suivant qu'on se proposera de recourir à telle ou telle méthode, le liquide qu'on fera agir sur la tache sera différent.

Quand on voudra procéder à un examen microscopique il faudra faire agir sur la tache un liquide isotonique, soit une simple solution de chlorure de sodium, soit un liquide de dilution contenant un fixateur, tel le liquide de Marcano, le liquide d'Hayem, une solution oxalatée, ou citratée.

(1) Dervieux et Leclercq, *le Diagnostic des taches en médecine légale*. Paris, 1912.

Examen microscopique. — La tache ayant été traitée par une solution isotonique qu'on aura laissé agir pendant un temps suffisant, le liquide obtenu est porté sous le microscope. L'examen peut alors y déceler la présence de globules rouges, mais seulement si la tache n'a pas subi de phénomènes de putréfaction, car dans ce cas tous les globules ont été détruits. Même quand l'examen est positif, il peut être très délicat d'affirmer qu'on a affaire à des globules humains. En effet si les globules d'oiseaux, allongés et nucléés, sont faciles à distinguer, il n'en est pas de même des globules de mammifères, surtout quand les hématies, ce qui est très fréquent, sont par suite des manipulations plus ou moins déformées.

Les données purement morphologiques étant insuffisantes on avait essayé de préciser l'origine du sang par la mensuration des globules, technique délicate, aujourd'hui désuète et sur laquelle nous n'insisterons pas.

Examen spectroscopique. — Le liquide obtenu en traitant les taches par l'eau distillée est soumis à l'examen spectroscopique. Si l'on dispose d'une quantité suffisante, l'examen se fait dans une petite cuve à bords parallèles, soit avec le grand spectroscope de laboratoire, soit avec le petit spectroscope à main. On reconnaît ainsi le spectre caractéristique de l'oxyhémoglobine avec ses deux raies entre D et E du spectre. Pour éviter toute cause d'erreur,on complète la détermination en traitant la solution par un réducteur, tel le sulfhydrate d'ammoniaque : l'oxyhémoglobine subit le phénomène de la réduction, se transforme en hémoglobine dont le spectre ne présente plus qu'une bande unique, occupant l'espace intermédiaire entre les deux bandes primitives de l'oxyhémoglobine.

Mais il arrive souvent que les taches ont subi plus ou moins la putréfaction et l'hémoglobine est transformée. Le spectroscope permet alors de reconnaître la présence de méthémoglobine,dont le spectre présente 3 bandes ; puis, la putréfaction étant plus avancée, d'hématine.

Celle-ci a un spectre différent suivant qu'elle est en solution acide ou alcaline. Le dernier surtout est intéressant par la transformation que lui font subir les agents réducteurs. L'hématine réduite présente alors deux bandes, l'une entre les raies D et E, à peu près dans l'espace intermédiaire entre les deux bandes que produisait l'oxyhémoglobine, l'autre moins intense et plus mince située un peu au delà de la raie E.

Quand la quantité de sang est très minime on pourra être amené à faire la recherche par la spectromicroscopie. On emploiera alors un petit spectroscope spécial qui remplace l'oculaire du microscope

et permet de faire porter l'examen sur une simple goutte de liquide et même sur la tache elle-même, quand il s'agit de taches situées sur des tissus. On recherche alors pour caractériser la tache le spectre de l'hématine réduite dont on vient de parler et qui est particulièrement caractéristique du sang. Le fragment de tache ou de tissu est traité entre lame et lamelle d'abord par la potasse qui assure la transformation de l'hémoglobine en hématine alcaline, puis par le sulfhydrate d'ammoniaque qui donne l'hématine réduite en solution alcaline.

Examen chimique. — Le liquide obtenu en traitant les taches par l'eau distillée peut être soumis aux épreuves qu'on trouvera mentionnées dans le chapitre suivant et soumis aux réactions de Weber, de Meyer, etc. (voir p. 316).

Examen par les méthodes cristallographiques. — On se propose en suivant ces techniques de préciser la nature des taches par la mise en évidence de cristaux caractéristiques d'un dérivé de l'hémoglobine. Les cristaux d'hémine sont recherchés d'une façon presque exclusive. Pour les obtenir, on traite la tache par une très petite quantité d'eau distillée de façon à avoir une solution bien colorée. Celle-ci est évaporée sur une lame, en prenant la précaution, pour obtenir un résidu suffisant, de faire évaporer à la même place une série de gouttes de la solution. Puis on traite le résidu par l'acide acétique glacial dont on fait évaporer ég lement une série de gouttes à la même place. Quand l'opération est bien conduite on obtient des cristaux d'hémine qu'il faut chercher avec un fort grossissement au centre et à la périphérie de la préparation. Ce sont des cristaux translucides, dont la couleur varie du brun foncé au brun clair, ayant la forme de prismes allongés, rhombiques, et dont la taille varie de 1 à 20 μ. Ces cristaux sont caractéristiques du sang.

Recherches par les méthodes biologiques. — Tous les procédés que nous venons de passer en revue ne peuvent donner de précisions sur la nature du sang auquel on a affaire. Jusqu'à l'apparition des méthodes dont il nous reste à parler, seul, l'examen microscopique, dont on a vu toutes les imperfections, pouvait essayer de donner une réponse à la question souvent posée à l'expert : s'agit-il de sang humain ?

Plusieurs méthodes biologiques se proposent aujourd'hui de le faire. Elles résultent de l'application à la médecine-légale de no ions acquises peu à peu dans le domaine de la sérologie et de l'immunité, et touchant

les précipitines, les agglutinines, la méthode de déviation du complément, l'anaphylaxie.

Méthode des sérums précipitants. — Un animal ayant reçu quelques injections de sérum d'un animal d'une autre espèce fournit un sérum précipitant pour le sérum qu'on lui a injecté. Tel est le fait qui sert de base à cette méthode dont on doit principalement la technique à Uhlenhut, celui-ci ayant réalisé l'application à la médecine légale de notions sur les précipitines, découvertes simultanément et indépendamment par Bordet et Tschistovitch.

L'ensemble de ces recherches a démontré qu'il y avait une spécificité relative importante dans ces réactions, c'est-à-dire que le sérum de l'animal préparé ne donne de précipité considérable qu'en présence du sérum d'un animal de l'espèce qui a fourni l'antigène.

Pratiquement, on utilise comme animal réactif le lapin. L'animal reçoit en 3 semaines de 20 à 30 centimètres cubes de sérum humain, aseptiquement recueilli. Les injections sont faites à intervalles variés : soit 3 injections de 10 centimètres cubes, soit 6 injections de 3 centimètres cubes. Les injections sont faites soit sous-cutanées, soit intrapéritonéales, soit même intra-veineuses en prenant soin pour les dernières de les faire en deux temps suivant la technique de Besredka pour éviter les accidents d'anaphylaxie.

Une semaine après la dernière injection l'animal est saigné et fournit un sérum actif, qu'on peut utiliser de suite ou conserver aseptiquement à la glacière.

Ce sérum de lapin antihumain, mélangé à du sérum d'homme, donne rapidement un précipité abondant. Il précipite aussi le sérum de singe, de bœuf, de cheval, de chien, de mouton, etc... mais avec une intensité beaucoup moindre, qu'on mesure par des dilutions progressives. Cette différence dans le degré de sensibilité des sérums permet donc d'utiliser le sérum antihumain comme réactif pour déceler la présence de sang humain.

Dans l'étude des taches la recherche est conduite de la façon suivante : la tache e t imbibée, non pas d'eau distillée, mais d'eau physiologique et de façon à obtenir une solution de sang qui soit approximativement de 1 p. 500 à 1 p. 1.000. On clarifie la solution par centrifugation et filtration, et l on vérifie sa neutralité au papier de tournesol.

On met dans un tube 9 parties de la solution du sang et on laisse couler à sa surface une partie de sérum précipitant (soit 0 cmc. 9 et 0, 1, ou des quantités plus considérables) ; le mélange est mis à 37°. Au bout de 5 minutes un trouble se produit au point

de contact des deux liquides, qui s'accentue, devient floconn ux et aboutit à la constitution d'un véritable préoipité qui gagne le fond du tube. Après 20 minutes, le tube est retiré de l'étuve et conservé 24 heures à la température du laboratoire pour contrôler le résultat après ce temps.

Ce que nous avons dit sur l'absence de spécificité absolue de ces sérums précipitants implique qu'il est *indispensable* de contrôler la valeur du résultat obtenu par une série de témoins dans lesquels les proportions seront les mêmes et qui réaliseront la mise en présence du sérum précipitant avec de la solution physiologique, du sang humain de plusieurs provenances, du sang d'animal, des liquides de macération d'étoffe, ou de bois, pris en des points autres que la tache,etc. Bien entendu d'autres témoins seront faits avec un sérum de lapin non préparé et non précipitant.

Pour que la réaction soit admise comme valable, il faut que le sérum ne donne aucun précipité dans les mélanges qui ne contiennent pas de sang et témoigne d'une activité élective considérable pour le sang humain. Seul, en effet, le sang des singes supérieurs est susceptible de donner une réaction avec une sensibilité voisine de celle du sang humain.

Méthode anaphylactique. — Pour déterminer si les taches de sang auxquelles on a affaire sont des taches de sang humain on peut recourir à des techniques basées sur l'anaphylaxie. En voici le principe : un cobaye qui a reçu une injection intraveineuse d'une petite quantité de sang humain, frais ou vieux, altéré ou non, est, après un temps de 12 jours environ, sensibilisé pour le sang humain. Si, à cet animal en état d'anaphylaxie,on fait une injection, de préférence intra-cérébrale, ou intra-cardiaque de sang humain, il est pris aussitôt d'accidents anaphylactiques graves. Cette sensibilisation est assez étroitement spécifique et l'injection à l'animal de sangs d'autre provenance ne donne lieu à aucun accident. Dès lors on pourra recourir à deux procédés. Si l'on dispose d'une certaine quantité de sang relativement frais on pourra essayer l'action de ce sang en injection à la dose d'un centimètre cube environ chez un cobaye antérieurement préparé : s'il donne le choc anaphylactique on a affaire à du sang humain. Le plus souvent on devra se servir du produit de dilution de la tache pour sensibiliser les cobayes. La quantité nécessaire pour sensibiliser est très minime et il suffit en injection intra-cardiaque d'un centimètre cube d'une solution de sang au cinquantième (Leclercq et Minet). 15 à 20 jours après on éprouve les cobayes par injection intra-cardiaque ou intra-veineuse à l'un de 1 centimètre cube de sang humain et comparativement aux

autres de 1 centimètre cube de sang de cheval ou de lapin. Si l'animal qui reçoit le sang humain présente et présente seul des accidents de choc anaphylactique, le liquide provenant des taches qui a servi à préparer les cobayes contenait du sang humain.

Cette méthode très sensible et très étroitement spécifique a fait, on le conçoit, l'objet de très nombreuses recherches pour en déterminer la technique et la valeur ; elles sont dues après les premiers travaux dans cette voie de Besredka, de Rosenau et Anderson, de Peiffer, à Uhlenhuth, Thomsen, Leclercq et Minet, Parisot. Il est résulté de c s recherches que la méthode anaphylactique paraît au point de vue médico-légal avoir une valeur égale à celle de la réaction de précipitation. Celle-ci a une supériorité, c'est de pouvoir être utilisée extemporanément puisque, comme nous l'avons vu, il est facile de conserver pendant longtemps un sérum précipitant.

D'autres méthodes biologiques ont été proposées, basées sur l'érythro-précipitation, l'érythro-agglutination, la réaction de fixation de Bordet-Gengou. Elles peuvent également donner, le cas échéant, des résultats intéressants. On en comprend facilement le principe ; l'exposé de leur technique nous entraînerait trop loin.

Au résumé, les procédés actuels permettent de déterminer la nature d'une tache suspecte par la mise en œuvre de plusieurs techniques dont l'emploi simultané reste toujours indispensable. Le microscope, le spectroscope, les réactions chimiques et cristallographiques permettent d'affirmer qu'on est en présence de sang ; la recherche de la séro-précipitation de l'hémo-anaphylaxie ou d'une autre propriété biologique permet de dire que ce sang est du sang humain.

RECHERCHE DU SANG ET DE SES DÉRIVÉS DANS LES HUMEURS ET PRODUITS D'EXCRÉTION

La présence de sang même en quantités minimes dans des liquides de l'organisme ou dans des produits d'excrétion qui normalement n'en contiennent pas, peut avoir au point de vue de l'orientation d'un diagnostic une importance sur laquelle il serait superflu d'insister. Aussi est-il toujours important de procéder avec une bonne technique aux examens qui ont pour objet la constatation de sang.

Lorsque le sang paraît exister en nature dans un liquide (urines, liquide céphalo-rachidien, liquides de pleurésie, d'ascite, d'hydrocèle,

etc...) on procédera à l'examen direct portant soit sur le liquide te quel, soit sur le culot obtenu par centrifugation.

L'examen microscopique permet alors de reconnaître la présence des globules, normaux ou altérés suivant les conditions de milieu dans lesquelles se trouve le sang. Si le sang a été hémolysé et que l'examen microscopique soit dès lors impossible ou insuffisant, on recourra à l'examen spectroscopique qui permettra de reconnaître la présence d'oxyhémoglobine, ou de ses dérivés : hémoglobine réduite, méthémoglobine (voir p. 41 *recherche de l'hémoglobine par l'examen spectroscopique*).

Mais on peut avoir affaire à des liquides anciennement hémorragiques où l'hémoglobine a subi des transformations plus avancées et, surtout avec les produits d'excrétion du tube digestif par exemple, à des milieux dans lesquels l'examen microscopique ne peut donner de résultats satisfaisants et où l'examen spectroscopique perd tous ses droits. Le médecin dispose alors de plusieurs procédés permettant de déceler des quantités de sang, même minimes, mélangées à des produits de déchet les plus variés.

Nous retiendrons deux de ces procédés qui sont devenus d'un usage courant pour la mise en évidence de minimes quantités de sang, et tout spécialement dans le contenu de l'estomac et dans les fèces. Ce sont les réactions de Weber et de Meyer.

La réaction de Weber nécessite de l'acide acétique cristallisable, de l'eau oxygénée officinale fraîche à 12 volumes, de l'éther, une teinture de gaïac fraîchement préparée. Celle-ci devra donc être faite au moment de s'en servir en triturant dans un peu d'alcool à 90° un fragment de résine de gaïac.

Pour la recherche du sang dans l'urine ou un liquide organique on verse dans un tube environ 10 centimètres cubes de l'urine ou du liquide ; on ajoute 1 cmc. de la teinture de gaïac fraîche, puis, après agitation, quelques gouttes, 5 à 10, d'eau oxygénée. Si le liquide contenait du sang il se produit une coloration bleue d'intensité variable immédiatement ou quelques instants après l'agitation du tube. Si la réaction est faiblement positive, la coloration est verte. La réaction est négative quand le mélange conserve sa couleur initiale.

Pour rechercher le sang dans les matières fécales, les vomissements, et en général les matières organiques solides, on opère de la façon suivante. Quelques grammes de la substance à examiner sont triturés dans un verre conique avec un peu d'eau, puis additionnés de 1 à 2 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable pour mettre en liberté l'hémoglobine. On ajoute quelques centimètres cubes d'éther destiné

à dissoudre l'hémoglobine ; on laisse reposer. L'éther est décanté dans un tube à essai ; la recherche s'effectue alors de la même façon que plus haut : addition d'environ 1 centimètre cube de teinture de gaïac et de quelques gouttes d'eau oxygénée; production de coloration bleue si la substance examinée contient du sang. Il faut noter que la coloration bleue est fugace et disparaît au bout de peu de temps.

La réaction de Kastle-Meyer est encore plus sensible que la réaction de Weber ; elle peut en effet déceler la présence de sang dans des dilutions au millionième alors que la réaction de Weber est sensible au dix-millième. Elle repose sur l'oxydation de la phtaléine du phénol par les oxydases du sang.

Elle nécessite de l'alcool acétique (2 d'acide acétique pour 100 d'alcool), de l'eau oxygénée ordinaire, le réactif de Meyer, dont la formule est :

Phénolphtaléine. . . .	1 gr.
Potasse caustique . . .	10 gr.
Eau distillée.	50 gr.
Poudre de zinc. . . .	5 gr.

Porter le tout à l'ébullition qu'on maintiendra jusqu'à décoloration du liquide. Filtrer bouillant et conserver dans un flacon bouché à l'émeri, en présence de poudre de zinc (Grimbert).

Pour la recherche du sang dans l'urine on ajoute dans un tube à 5 centimètres cubes d'urine une quantité égale d'alcool acétique, 2 centimètres cubes du réactif de Meyer et quelques gouttes d'eau oxygénée fraîche. S'il y a du sang l'urine se colore immédiatement en rouge carmin plus ou moins intense.

Pour la recherche du sang dans les vomissements, les liquides retirés de l'estomac et les selles, on triture dans un verre à expérience quelques centimètres cubes de matière avec de l'eau distillée additionnée d'alcool acétique. Le liquide filtré est additionné de quelques gouttes de réactif de Meyer et de quelques gouttes d'eau oxygénée. La présence de sang se traduit par une coloration rouge plus ou moins intense.

Pour avoir toute sa valeur il faut que la coloration soit franchement rouge et d'apparition immédiate ; il faut aussi que la réaction soit faite à la température moyenne du laboratoire, car au-dessus de 30° le réactif peut s'oxyder même en l'absence de sang et donner la coloration rouge.

Ces deux réactions sont très sensibles, surtout la réaction de Meyer

Elles ne sont pas absolument spécifiques, mais ont toutefois une valeur considérable.

La constatation d'une réaction positive permet de conclure à la présence de sang, il faut donc s'entourer, en particulier quand on opère sur les matières fécales, de précautions pour éviter l'introduction de sang dans le tube digestif avec les aliments et le malade devra être à la diète lactée depuis 48 heures. D'autre part le sang reconnu, il restera à établir son origine : helminthes, hémorroïdes, ulcération néoplasique ou autre, etc.

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES DE LA RATE

Par M. **E. AGASSE-LAFONT**
Ancien Chef de clinique de la Faculté

MALADIES DE LA RATE

Par E. Agasse-Lafont.

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS PRÉLIMINAIRES

A. — Multiplicité et classification des affections spléniques.

La pathologie de la rate est aussi riche qu'intéressante. Elle étend son domaine dans tous les chapitres, nous le verrons, de la médecine et de la chirurgie.

C'est qu'à la différence de la plupart des autres organes, la rate peut être atteinte non seulement de ces affections qui se montrent pour ainsi dire indifféremment, quoique avec une fréquence inégale, dans tel organe ou dans tel autre : tumeurs, kystes, syphilis, tuberculose, abcès, etc. ; mais, en outre, elle offre un certain nombre de manifestations morbides spéciales, qui tiennent à sa constitution anatomique et à sa structure, à ses rôles physiologiques, enfin à la place qu'elle occupe dans l'ensemble de l'organisme, et en particulier à ce fait, qu'appartenant au système porte, elle est en relations intimes avec le foie, et sous la dépendance presque absolue des variations physiologiques ou pathologiques que cet organe peut présenter.

Nous aurons donc à envisager successivement ces différents groupes d'affections. Nous les étudierons dans l'ordre même où nous venons de les citer, ordre arbitrairement choisi, et qui pourrait être modifié sans inconvénient, mais qui a l'avantage d'aller des notions les plus simples aux notions les plus complexes, et d'exposer tout d'abord les

faits bien établis, en réservant pour la fin ceux qui soulèvent des problèmes de pathogénie encore insuffisamment élucidés.

Un premier groupe comprendra donc l'étude des 3 trois grandes affections chroniques, que l'on retouve constamment dans la pathologie de tout organe : *tuberculose, syphilis, cancer.* Nous y joindrons l'étude de toutes les *tumeurs* de la rate, ce terme étant pris dans son sens le plus large, c'est-à-dire renfermant les tumeurs solides et les tumeurs liquides, les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes, en faisant une place à part au *kyste hydatique.* Nous terminerons par un exposé succinct des *abcès* de la rate, qui ne font souvent, nous le verrons, que compliquer l'une des précédentes affections, et de la *dégénérescence amyloïde* de cet organe.

La constitution anatomique de la rate, la laxité de ses ligaments, la friabilité de son tissu facilitent assez fréquemment, soit sa ptose, soit sa rupture. Aussi aurons-nous à étudier en deuxième lieu la ptose de cet organe ou *splénoptose*, et la *rupture de la rate.*

Les rôles physiologiques de la rate, nous allons le voir, sont loin d'être définis avec une absolue certitude. Néanmoins, les observations cliniques, expérimentales et anatomo-pathologiques s'accordent pour permettre d'affirmer qu'elle joue dans tous les *états infectieux, microbiens ou parasitaires*, un rôle primordial. Nous aurons donc à envisager l'état de la rate dans les infections générales, aiguës ou chroniques, en faisant une place à part, à cause de leur importance, à la splénomégalie du *paludisme* et à celle du *kala-azar.*

Un autre rôle non moins important, quoique également sujet à controverse, est de contribuer à maintenir le sang dans son état normal, d'une part en le débarrassant des éléments altérés et inutiles, c'est-à-dire de ses déchets cellulaires, d'autre part en le réparant par l'apport de globules jeunes et sains. Ce rôle nous explique la place qu'occupent les splénomégalies dans toutes les affections au cours desquelles l'état du sang est plus ou moins bouleversé. Nous les avons étudiées longuement dans les chapitres qui précèdent. Il nous suffira donc de rappeler en quelques mots les notions qui concernent les *splénomégalies des affections sanguines*, et en particulier de certaines *anémies*, des *leucémies* et des *états paraleucémiques.*

Enfin, le fait que la rate est un organe très vasculaire, et d'autre part qu'elle est tributaire du système porte, nous explique que tout obstacle apporté à la circulation générale puisse retentir sur elle et qu'il existe une *splénomégalie cardiaque*, mais surtout qu'elle doive être particulièrement touchée dans toute affection hépatique entraînant de l'hypertension portale. Si l'on ajoute que l'ictère, par l'hémolyse

qu'il produit, contribue de son côté à entraîner d'abord l'hyperfonctionnement, puis l'altération plus ou moins profonde de la rate, on comprend la place importante que doit occuper, dans l'étude des affections de la rate, la *splénomégalie des cirrhoses et des autres affections hépatiques* en général. Nous les passerons en revue en dernier lieu.

Toutes les affections que nous venons d'énumérer, sauf, bien entendu, la ptose et la rupture de la rate, ont pour caractère commun d'entraîner une hypertrophie de l'organe avec déformation plus ou moins marquées. Comme il s'agit, d'autre part, d'un organe superficiel, il en résulte que l'exploration physique acquiert en sémiologie splénique une importance capitale. Pour ces deux raisons, et pour éviter des redites inutiles, nous allons, en un chapitre préliminaire, rappeler les notions essentielles concernant l'anatomie de cet organe, ses relations avec les organes voisins, enfin son mode d'exploration.

De même, nous pensons que sa structure histologique et ses rôles physiologiques, interprétés et exposés par les différents auteurs de façons assez différentes, sont, par cette raison même, assez difficiles à retenir. Et comme on ne saurait, sans leur concours, avoir une vue claire de l'anatomie pathologique et de la pathogénie des affections spléniques, nous exposerons en quelques mots les notions actuellement acquises sur ces sujets.

B. — Anatomie et exploration de la rate.

Anatomie. — La rate est un organe aplati et allongé, ayant en moyenne chez l'adulte 13 centimètres de long, 8 de large, 3 d'épaisseur, et pesant de 180 à 200 grammes.

Ce sont d'ailleurs là de simples moyennes, variables suivant le sexe, l'âge et surtout le poids du corps.

Elle est relativement plus petite chez la femme. Elle a tendance à s'atrophier chez le vieillard. Enfin, chez l'adulte même, elle augmente ou diminue en général parallèlement au poids du corps, dont elle représente à l'état normal environ la 350e partie : une rate de 200 gr. répond donc au poids total de 70 kilos.

Elle peut être, comme le foie, déformée sous l'influence de constrictions thoraciques, en particulier par le corset. Elle présente alors des dépressions anormales, des encoches, ou l'amincissement de l'une de ses extrémités.

Située dans l'hypochondre gauche, elle est appliquée contre la grosse

tubérosité de l'estomac, dont elle suit les déplacements et les mouvements.

Sa partie postérieure répond au rein, à la capsule surrénale gauche et à la queue du pancréas.

Son extrémité inférieure est au-dessus du coude gauche du côlon.

Quant à sa face externe ou convexe, c'est elle qui, relativement superficielle, est accessible à l'exploration, n'étant séparée des téguments que par le diaphragme, les côtes, le sinus pleural costo-diaphragmatique gauche, et la languette pulmonaire qui s'y insinue.

La rate est maintenue en place par 3 replis du péritoine, qui, partant de sa face interne, la rattachent l'un à la grosse tubérosité de l'estomac *(épiploon gastro-splénique)*, le deuxième à la queue du pancréas *(épiploon pancréatico-splénique)*, le troisième enfin au diaphragme *(ligament phréno-splénique* ou *ligament suspenseur de la rate)*.

Ces replis sont assez lâches pour permettre à la rate de se mouvoir sur place, de s'élever et de s'abaisser avec le jeu de la respiration et les mouvements du diaphragme, et d'autre part de se rapprocher ou de s'écarter de la ligne médiane suivant que l'estomac est vide ou rempli.

Nous verrons que le relâchement des ligaments peut être tel que la rate exceptionnellement descend jusqu'à l'hypogastre, la fosse iliaque et même dans le bassin.

Exploration physique. — Nous avons vu que la face externe de la rate répond à la paroi thoracique. Sa projection sur cette paroi forme un ovale dont le grand axe est incliné en bas et en avant, sensiblement parallèle à la direction des côtes (voir fig. 19).

Cette surface de projection appartient aux parois postérieure et latérale gauche du thorax. Elle commence en arrière à 3 ou 4 centimètres de la ligne médiane postérieure. Elle se termine en avant en débordant la ligne axillaire de 1 à 4 centimètres. Son bord supérieur atteint le 8e espace intercostal; son bord inférieur, la 11e côte.

On voit donc que cette projection, répondant tout entière à la paroi thoracique, et en particulier aux 9e, 10e et 11e côtes, la rate normale n'est accessible ni à la vue, ni au toucher. Mais, dès qu'elle s'hypertrophie, la rate, entraînée par son poids, a tendance, sauf exception, à se ptoser et par suite à se développer surtout dans la cavité abdominale; et, comme nous avons vu que toute lésion de la rate a généralement pour conséquence son hypertrophie, il en résulte que les rates pathologiques sont accessibles pour ainsi dire à tous les modes d'exploration physique : nous allons les envisager successivement.

Inspection. — La rate normale ou légèrement hypertrophiée ne fait pas saillie, et n'est pas visible à l'inspection.

Au contraire, quand son volume est considérable, les déformations qui en résultent peuvent déjà la révéler.

Tantôt, et le plus souvent, c'est dans l'abdomen, au niveau du flanc gauche, de l'épigastre, de la fosse iliaque gauche, qu'une saillie

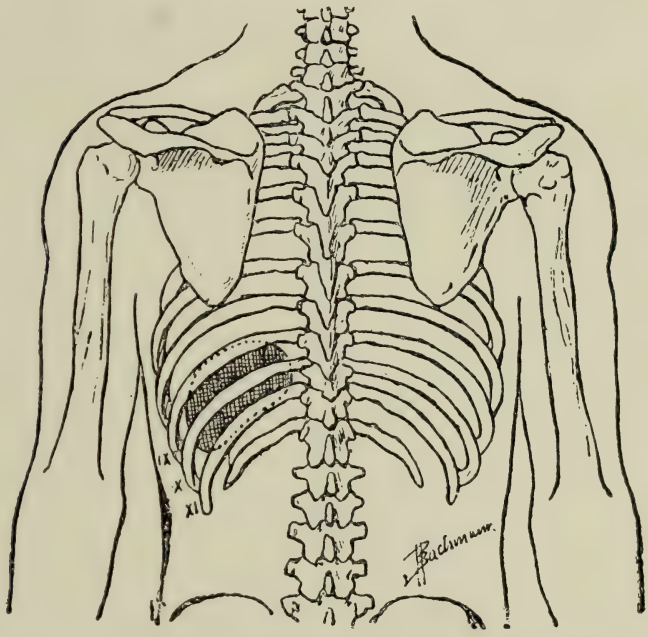


Fig. 19. — Aire de projection de la rate sur la cage thoracique.
La cage thoracique est vue par sa face postérieure. La rate répond aux 9e, 10e, 11e côtes gauches dans leur segment postéro-latéral.
(D'après Sergent, *Technique clinique médicale.*)

généralement peu surélevée et régulière, parfois globuleuse, est constatée.

Il peut y avoir en même temps un élargissement de la base gauche du thorax, qui s'évase et est rejetée au dehors.

Tantôt, dans le cas d'hypertrophie partielle et atteignant le pôle supérieur de la rate, son développement est thoracique et non abdominal : on constate alors le bombement du thorax, et l'élévation du mamelon gauche, qui, participant à la poussée qui soulève tous les téguments, se trouve de quelques centimètres plus élevé que le mamelon droit (Dieulafoy).

Palpation. — Comme l'inspection, la palpation ne peut atteindre que la rate hypertrophiée ou ptosée.

Lorsque le volume en est considérable, il suffit de poser la main à plat sur l'abdomen pour sentir une masse dure, superficielle, facile à reconnaître et à limiter.

Lorsque au contraire elle déborde peu les fausses côtes, il convient d'employer le *procédé de l'accrochage*, dont voici la technique. Le sujet étant couché sur le dos, on se place à sa gauche, à hauteur de son épaule, et l'on applique les deux mains sur le rebord des fausses côtes :

Fig. 20. — Palpation de la rate par le procédé de l'accrochage.

on peut alors sentir le pôle inférieur de la rate qui s'éloigne ou se rapproche avec les mouvements de la respiration fig. 20).

D'autre part, quand on soupçonne la présence d'une rate ptosée et mobile, on recherche le *ballottement splénique* comme on recherche le ballottement rénal, une main étant appliquée en arrière, au niveau de la fosse lombaire gauche, pour repousser la masse vers l'autre main placée en avant.

Percussion. — Si la palpation est le mode d'exploration le meilleur des très grosses rates, la percussion est à peu près seule utilisable pour les rates normales ou légèrement hypertrophiées.

Pour la pratiquer correctement, il convient d'abord de bien placer le sujet que l'on examine. Il doit être légèrement couché sur le côté droit, le bras gauche étant relevé sur la tête. Ainsi se trouve dégagée la région à explorer. Cette région peut être approximativement déterminée en prenant le milieu d'une ligne qui s'étend du creux de l'aisselle gauche à l'épine iliaque antéro-supérieure du même côté.

On pratique soit la percussion faible, soit la percussion forte.

La percussion faible, légère ou superficielle, ne révèle à ce niveau aucune matité, à l'état normal. Par suite, si l'on découvre ainsi une zone de matité, même peu étendue, on peut affirmer l'existence d'un début tout au moins d'hypertrophie splénique, à la condition, bien entendu, que la plèvre et le poumon soient indemnes.

La percussion forte ou profonde décèle même la rate normale, en

Fig. 21. — Percussion de la rate.

donnant une zone de matité, d'étendue variable, suivant la force avec laquelle la percussion est pratiquée.

A ces trois modes usuels d'exploration physique, on doit ajouter la ponction de la rate, la radioscopie et la phonendoscopie.

Ponction de la rate. — La ponction de la rate est pratiquée, suivant les circonstances, au niveau d'un espace intercostal, ou au niveau de l'abdomen.

On emploie, soit une aiguille fine, si l'on croit à la probabilité d'un kyste ou d'une rate relativement molle, dont on veut extraire un peu de suc ; — soit une aiguille plus forte ou même un petit trocart, si l'on veut ponctionner une rate relativement dure, et faire ainsi une biopsie.

Mais, en outre des précautions nécessaires et des accidents possibles au cours de toute ponction exploratrice (troubles nerveux réflexes, lésions d'un autre organe, etc.), on doit se rappeler que la ponction

exploratrice de la rate ne doit être qu'exceptionnellement pratiquée, car deux accidents très graves sont particulièrement à redouter.

D'une part, s'il s'agit d'un kyste hydatique, la ponction exploratrice, en ouvrant une tumeur dont le liquide est souvent sous pression, permet sa diffusion dans l'organisme et la possibilité soit d'accidents toxiques suraigus, qui peuvent être mortels, soit de greffes secondaires dans le péritoine.

D'autre part, les rates infectieuses, généralement molles et parfois diffluentes, peuvent être déchirées par l'aiguille, d'où résultent de graves hémorragies.

De toute façon, on doit pratiquer la ponction rapidement et recommander au malade de ne pas respirer, afin que la rate ne se déplace pas, et que le traumatisme produit par l'aiguille se trouve ainsi réduit au minimum.

En reliant l'aiguille à la seringue aspiratrice par un tube de caoutchouc, l'aiguille suit plus aisément les mouvements possibles de la rate, sans la déchirer.

Radioscopie et radiographie. — La rate normale n'est pas décelée par les rayons X. Elle donne au contraire une tache plus ou moins opaque et étendue quand elle est hypertrophiée, sclérosée ou kystique.

Dans le cas de doute, l'insufflation des organes voisins, estomac, côlon, permet de localiser la tumeur, et de savoir si c'est réellement la rate qui doit être incriminée.

Phonendoscopie. — Ajoutons que, pour limiter la rate, la phonendoscopie peut également être utilisée.

Auscultation. — Signalons enfin l'auscultation de la rate, susceptible de fournir deux ordres de symptômes : des *frottements*, doux ou rudes, dus à de la périsplénite ; des *souffles* systoliques, que l'on peut entendre dans les différentes splénomégalies (paludisme, leucémie, rate cardiaque, etc.), et de pathogénie discutée, car ils se produiraient, suivant les uns dans les vaisseaux intraspléniques, suivant les autres dans les vaisseaux des ligaments.

C. — Structure et physiologie de la rate.

Les notions que nous venons de donner permettent de reconnaître les splénomégalies et d'en apprécier le degré. Il convient maintenant, pour avoir une compréhension nette de ces affections, pour en étudier l'anatomie pathologique, pour en saisir l'étiologie et la pathogénie,

que nous exposions au préalable les faits essentiels concernant la structure et la physiologie de la rate.

Structure de la rate. — Trois éléments principaux entrent dans la composition de cet organe.

1° Un *tissu fibreux* qui en constitue l'enveloppe extérieure et la charpente interne.

L'enveloppe ou tunique de la rate est une membrane mince et demi-transparente, qui adhère d'une part à la séreuse péritonéale qui la recouvre, et d'autre part au tissu propre de la rate ou pulpe splénique, que nous étudions plus loin.

De cette enveloppe se détachent des lames de tissu fibreux, qui pénètrent à l'intérieur de l'organe, et, constituant des cloisons d'épaisseur et de disposition variables, répartissent le tissu splénique en un certain nombre de segments. Ces cloisons fibreuses sont donc à la fois des organes de division et de soutien.

2° Un *appareil vasculaire sanguin*, essentiellement constitué, comme dans tout organe, par une *artère splénique* et ses branches de division, pour l'apport du sang, et par une *veine splénique*, résultant de la confluence de veines plus petites nées dans les différents territoires de la rate.

Mais deux faits essentiels différencient ce système vasculaire de celui qu'il est habituel de rencontrer dans les autres organes.

Ce qui frappe en effet, tout d'abord, c'est le calibre considérable de ces deux vaisseaux relativement au volume de la rate. On peut immédiatement en déduire que l'apport du sang dans la rate n'a pas pour but unique de nourrir cet organe, et qu'un autre rôle doit lui être dévolu.

En second lieu, lorsque l'on essaie d'étudier le système capillaire, qu'il est habituel de rencontrer comme intermédiaire entre les artères et les veines, on éprouve pour la rate les plus grandes difficultés.

Ce système capillaire existe-t-il réellement, en tant que système fermé, ayant ses parois propres ? Ou bien le sang artériel se répand-il librement dans la pulpe splénique, pour être ensuite recueilli par le réseau veineux ? Ces deux théories sont soutenues par les histologistes, et l'accord est loin d'être fait sur ce sujet.

En d'autres termes, et pour employer une image facile à saisir, on peut comparer la circulation sanguine de la rate au cours d'un fleuve dont l'unité serait momentanément interrompue. Mais cette interruption pourrait se faire de deux façons différentes. Ou bien par le fait de divisions et de subdivisions ou de canaux de plus en

plus petits, mais conservant leur individualité et leur indépendance, et qui, par un mécanisme inverse, se réuniraient ensuite en des canaux de plus en plus volumineux pour aboutir enfin à une unité nouvelle, représentant la veine splénique. Ou bien, au contraire, dans toute la partie centrale, les éléments de ce réseau perdraient leur individualité, leurs parois n'existeraient plus, et le liquide s'écoulerait librement, pour aller se perdre dans un terrain sablonneux, le cours d'eau

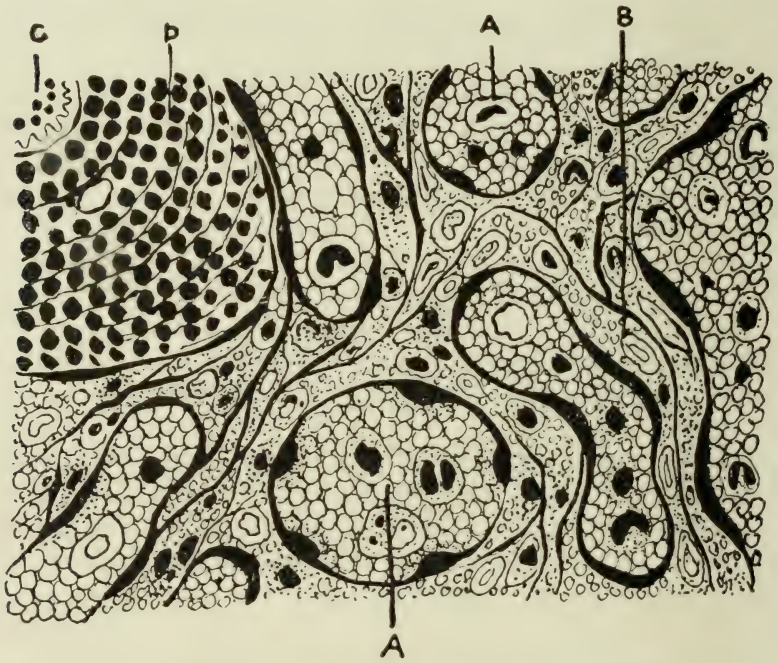


Fig. 22. — Schéma de la structure de la rate.
a, Capillaires; — *b*, Cordons de Billroth; — *c*, Artériole; — *d*, Corpuscule.

n'existant pour ainsi dire plus sur une étendue variable, mais renaissant ensuite lorsque ses éléments épars se trouvent de nouveau collectés.

3° Reste enfin, comme élément constitutif de la rate, son tissu propre, ou *pulpe splénique*.

Ce tissu n'est pas absolument homogène, et, lorsqu'on l'examine en différents points, se présente sous des aspects assez divers.

Une coupe de rate, vue à l'œil nu, montre, et d'autant plus nettement que le sujet est plus jeune, de petites taches blanches, irrégulièrement disséminées. L'examen au microscope, après coloration, révèle que

ces taches sont constituées par des amas de globules blancs, répondant en général aux types du lymphocyte et du petit mononucléaire. Le tissu de la rate est donc, à ce niveau, semblable ou même identique à celui du ganglion lymphatique, et toute cette partie de la pulpe est désignée sous le nom de *pulpe blanche.*

Mais il convient de noter plusieurs faits importants à son sujet.

C'est d'abord que la pulpe blanche n'est pas indépendante et pour ainsi dire isolée du reste de la pulpe, ou *pulpe rouge*, que nous étudions plus loin : les limites ne sont pas nettement tranchées entre l'une et l'autre, et il existe des zones intermédiaires dans lesquelles leurs éléments sont, en proportion variable, plus ou moins confondus.

C'est ensuite que cette transformation d'une pulpe en l'autre, comme elle existe dans l'espace, existe aussi dans le temps. En effet, au début du développement de l'individu, la rate est formée uniquement de pulpe blanche. Puis cette pulpe se transforme peu à peu en pulpe rouge : les deux pulpes présentent donc un développement inverse. Par suite il n'est pas rare de trouver, chez le vieillard, une rate dans laquelle la pulpe blanche fait complètement défaut.

Ajoutons enfin que cette pulpe blanche se trouve disposée autour des artères et de leurs subdivisions. Elle est tantôt en couche mince, tantôt en renflements relativement volumineux, qui se montrent, en coupe, arrondis ou ovoïdes. Ces renflements ayant de 150 à 250 μ, en moyenne, c'est-à-dire environ 1/4 de millimètre de diamètre, sont visibles à l'œil nu. Ils constituent le piqueté blanchâtre dont nous avons parlé, et sont désignés sous le nom de *corpuscules de Malpighi.*

Quant à la *pulpe rouge*, qui constitue la plus grande partie du tissu de la rate, et à laquelle cet organe doit sa couleur, elle est caractérisée par sa grande richesse en hématies, auxquelles s'ajoutent, d'une part les autres éléments figurés du sang, et d'autre part diverses variétés de cellules dont nous donnerons le détail.

Cette pulpe rouge est-elle identique dans toutes ses parties, ou présente-t-elle des régions plus ou moins nettement différenciées ? Une étude attentive, et en particulier des recherches d'anatomie comparée, montrent que son territoire est formé de deux parties.

a) D'une part de conduits ou *sinus*, anastomosés entre eux, et qui renferment des éléments figurés dont la nature et la proportion sont assez semblables à ce que l'on trouve dans le sang. Ce réseau vasculaire n'est pas cependant identique à celui que formeraient de véritables vaisseaux sanguins, d'abord parce que les parois y sont souvent difficiles ou impossibles à reconnaître, et que les cellules de leur contenu ne sont pas exactement dans la même proportion que dans le sang. Il y

a, en effet, un nombre relativement plus considérable de globules blancs, de 1 p. 10 à 1 p. 50 en moyenne, au lieu de la proportion normale qui est de 1 p. 800. Ces globules blancs sont surtout des leucocytes mononucléés avec quelques polynucléaires.

b) D'autre part, entre le réseau vasculaire, se trouve un tissu auquel on a donné le nom de *cordons intervasculaires de Billroth.* Dans ce tissu il y a également des globules rouges et blancs, mais en proportion inverse, les premiers étant moins nombreux que les seconds.

Les leucocytes sont pour la plupart de grandes cellules mononucléées à protoplasma abondant, à gros noyau ovalaire, peu colorable. On y trouve en outre des lymphocytes, de petites leucocytes mononucléaires, et des polynucléaires peu nombreux.

Signalons enfin des globules blancs en voie de désintégration, des fragments irréguliers, provenant de leucocytes ou d'hématies, éléments qui sont, soit libres, soit enfermés dans des macrophages, cellules généralement volumineuses, géantes, de 30 à 40 μ.

Quelles sont les relations entre ces deux parties, réseau vasculaire et cordons intervasculaires de Billroth ? Chez certains animaux, chez le lapin en particulier, la différenciation est assez nette. Chez l'homme les deux systèmes s'intriquent l'un dans l'autre, au point qu'il est souvent difficile d'en saisir les différentes parties.

Physiologie de la rate. — Les constatations histologiques qui précèdent, de même que l'expérimentation et la clinique, concordent pour permettre d'attribuer à la rate un rôle important dans le maintien de l'équilibre normal du sang.

Mais ce rôle doit être précisé.

Un premier point paraît acquis, c'est qu'il porte essntiellement sur les éléments figurés. Tandis en effet qu'aux poumons est dévolu le rôle d'enlever au sang les *impuretés gazeuses* qu'il renferme, et de remplacer par de l'oxygène l'acide carbonique en excès ; tandis que d'autre part les reins débarrassent le sang des *éléments dissous* nuisibles par leur nature ou par leur excès ; c'est à un troisième organe, la rate, qu'il appartient de purifier le sang de tous les *éléments figurés* dont la présence est inutile ou dangereuse, et, tout au moins dans une certaine mesure, de remplacer ses éléments détruits par des éléments nouveaux.

Quels sont donc ces éléments détruits par la rate, et quels sont ces éléments qui prennent naissance dans ses tissus ?

A. — La rate détruit les *globules rouges* vieillis, altérés ou fragmentés. On les trouve, en effet, en abondance variable, dans sa pulpe, et en

particulier englobés dans les macrophages dont le protoplasma renferme des hématies reconnaissables et du pigment ferrugineux.

Elle détruit également les *leucocytes*, qui subissent dans les mêmes macrophages la plasmolyse et la caryolyse, c'est-à-dire la destruction de leur protoplasma et de leur noyau.

Enfin, à l'état pathologique, la réaction qu'elle présente dans les infections microbiennes ou parasitaires permet de supposer que c'est le territoire le plus important de l'organisme dans lequel les *microbes* et les *parasites* du sang se trouvent phagocytés et détruits : nous verrons jusqu'à quel point cette dernière hypothèse peut être acceptée.

En résumé, et pour reprendre la comparaison que nous faisions tout à l'heure, le sang, en abandonnant ses canaux naturels pour se répandre dans la pulpe splénique, se trouve purifié, comme un fleuve qui, quittant son lit, traverse un terrain sablonneux, dans lequel son eau se filtre et se débarrasse de ses impuretés.

Mais cette comparaison n'est d'ailleurs qu'imparfaite, car le filtre splénique, grâce à ses éléments vivants, est en état, comme le filtre rénal, de faire une sélection nécessaire, et, retenant seulement ce qui est nuisible, au contraire de laisser circuler les éléments utiles et sains.

B. — En outre, et c'est la deuxième fonction de la rate, cet organe, emmagasinant les matériaux des cellules détruites, possède les éléments nécessaires pour donner naissance à des globules nouveaux. Quel est le mécanisme intime de cette fonction hématopoïétique de la rate, et quelle est son étendue ? Ces notions sont loin d'être précisées, et les discussions qu'elles soulèvent ne sauraient trouver ici leur place.

Voici du moins les points sur lesquels l'accord est généralement fait, et qui semblent suffisants pour permettre, avec les notions qui précèdent, de comprendre la pathologie de cet organe.

Chez *l'embryon* la rate donne naissance, comme le foie et la moelle osseuse, aux éléments figurés du sang, globules rouges et globules blancs.

Chez *l'adulte normal*, elle paraît élaborer surtout des leucocytes non granuleux. Mais, à l'état pathologique, sa reviviscence et son retour possible à l'état fœtal lui permettent de contribuer de nouveau à l'hématopoïèse totale, en formant aussi des hématies et des leucocytes granuleux.

CHAPITRE II

Dans ce premier chapitre de pathologie, nous réunissons un certain nombre d'affections spléniques d'étiologie et de manifestations cliniques très différentes. Mais elles ont ce lien commun, comme nous l'avons indiqué déjà, de ne pas appartenir en propre à la rate, et de pouvoir se manifester, avec leurs mêmes caractères, sur d'autres organes, ce qui les différencie nettement des affections que nous étudierons dans les chapitres suivants.

Ce sont la *syphilis tertiaire*, les *tumeurs solides ou liquides*, les *abcès*, la *dégénérescence amyloïde* de la rate.

Nous laissons complètement de côté la *tuberculose splénique*, étudiée en détails dans une autre partie de ce Traité (v. tome XVIII, p. 729).

SYPHILIS TERTIAIRE DE LA RATE

Étiologie. — Nous verrons que la rate réagit, au cours de la période secondaire de la syphilis, comme dans toute infection générale. Cette splénomégalie syphilitique secondaire ne peut guère prêter à confusion : tout au plus pourrait-on la confondre avec une infection d'une autre origine.

La syphilis tertiaire au contraire peut donner naissance à une splénomégalie chronique, parfois isolée de tout autre symptôme manifeste, et dont le diagnostic avec les autres splénomégalies est souvent assez délicat.

Elle se montre au cours, soit de la syphilis héréditaire, soit de la syphilis acquise.

Chez les *hérédo-syphilitiques*, la rate est fréquemment lésée : les nouveau-nés, qui succombent à cette infection, présentent dans près de la moitié des cas des lésions de la rate, qui en entraînent presque tou-

jours l'hypertrophie. Elle est encore plus fréquente chez le fœtus expulsé avant terme. Dans la syphilis héréditaire tardive elle peut être également une manifestation de la maladie, et acquérir un volume aussi considérable qu'au cours des leucémies.

Au cours de la syphilis acquise, les lésions tertiaires de la rate sont plus rares.

Anatomie pathologique. — Les lésions de la syphilis tertiaire de la rate se manifestent sous trois formes différentes, isolées ou associées : la splénite interstitielle, la gomme et la dégénérescence amyloïde. Cette dernière lésion se montre au cours d'un certain nombre d'infections chroniques, parmi lesquelles la syphilis. Ajoutons que d'autres manifestations morbides, les leucémies par exemple, ont été parfois considérées comme d'origine syphilitique : mais ce ne sont là que des hypothèses et contre lesquelles de nombreux arguments peuvent être invoqués.

1° *Splénite interstitielle.* — Dans cette forme, la rate est de volume peu considérable, de consistance accrue. Sa capsule est souvent parsemée de productions fibreuses. A la coupe, le parenchyme paraît anémié, ce qui tient à l'épaisissement des travées conjonctives, formant, dans certains cas, des bandes rayonnantes comme dans le foie. Il arrive aussi que tout l'organe soit transformé en une véritable masse fibreuse, au niveau de laquelle les éléments lymphoïdes ont disparu. La pulpe rouge est également raréfiée, les vaisseaux atteints d'artérite. On voit des îlots jaunâtres de dégénérescence graisseuse.

Ces lésions diffuses sont les seules que l'on trouve chez le fœtus et chez le nouveau-né. Ce n'est que plus tard, à partir de la première ou de la deuxième année, que des productions gommeuses peuvent s'y ajouter.

Paris et Salomon, ayant étudié la marche des lésions de la rate hérédo-syphilitique, considèrent qu'elle présente au début des lésions de congestion avec endo-périartérite ; puis une transformation myéloïde des follicules et de la pulpe rouge; pour aboutir enfin à une sclérose envahissante, qui étouffe peu à peu le parenchyme.

Chez l'adulte l'hyperhémie, l'artérite et les infarctus prépareraient de même peu à peu la sclérose terminale.

2° *Gommes de la rate.* — Les gommes se présentent sous deux aspects.

Tantôt elles sont rares ou peu nombreuses, atteignant le volume d'une noisette ou d'une noix, incluses dans l'intérieur du parenchyme, ou touchant la surface sur laquelle elles viennent faire saillie. De coloration gris rougeâtre au début, elles deviennent jaunâtres et se caséifient,

ayant alors l'aspect du marron cru. Elles peuvent se résorber et entraîner la production de cicatrices fibreuses, déformant l'organe. On ne doit pas les confondre avec des infarctus.

Tantôt il s'agit de petits nodules, gros comme une tête d'épingle : ce sont les gommes miliaires, disséminées dans tout l'organe et très nombreuses.

3° *Dégénérescence amyloïde.* — Elle coexiste le plus souvent avec les deux lésions précédentes : tantôt localisée, elle frappe les corpuscules de Malpighi (rate sagou) ; tantôt diffuse, elle donne à la rate un aspect lardacé (voir p, 349).

Symptômes, diagnostic, traitement. — Nous n'insisterons pas sur la symptomatologie de la rate syphilitique, qui est celle des splénomégalies en général. Signalons seulement ces deux faits. D'une part, elle peut être considérable, puisque, dans certains cas, l'organe a atteint jusqu'à 1.500 et 1.600 grammes. Elle peut, dans sa forme gommeuse, se manifester par des bosselures, qui en favorisent le diagnostic.

Ce diagnostic s'appuiera, comme pour toute syphilis, sur les commémoratifs, les épreuves de séro-réaction, enfin le résultat du traitement.

La thérapeutique antisyphilitique, efficace contre les lésions à leur début et contre les gommes circonscrites, sera sans action quand il s'agira de splénites interstitielles avec sclérose accentuée.

TUMEURS DE LA RATE

On peut voir se développer au niveau de la rate les différentes variétés de tumeurs que l'on trouve dans les autres organes : d'une part, *tumeurs solides,* bénignes ou malignes, du type conjonctif ou du type épithélial (fibromes, myxomes, lipomes, sarcomes, épithéliomes, carcinomes) ; d'autre part *tumeurs liquides ou kystiques.* Nous allons les étudier successivement. Au groupe des tumeurs solides nous joindrons une affection spéciale, de classification encore mal déterminée, la *maladie de Gaucher.*

A. — Tumeurs solides.

Fibromes. — Les fibromes de la rate peuvent être extérieurs, c'est-à-dire fixés sur la face externe de la capsule, ou au contraire

situés dans le parenchyme splénique, tantôt profonds, tantôt superficiels, sous la capsule, généralement près du hile.

Ce sont de petites tumeurs, dont le volume est variable, de quelques millimètres à 2 ou 3 centimètres de diamètre. La tumeur peut être calcifiée.

Lipomes. — On a signalé quelques cas de lipomes, développés sur la capsule.

Myxomes. — Le myxome de la rate a été exceptionnellement rencontré.

Affections rares, et ne donnant pas lieu à des symptômes cliniques appréciables, fibromes, lipomes et myxomes sont des trouvailles d'autopsie.

Sarcomes. — Le sarcome de la rate peut être secondaire ou primitif.

Le sarcome *secondaire*, dont l'origine peut se trouver dans les organes les plus divers, est représenté généralement dans la rate par des tumeurs petites et multiples.

Le sarcome *primitif* de la rate peut être au contraire une tumeur très volumineuse, pesant 1 et même 2 kilos.

Tantôt elle est isolée, et indépendante du tissu splénique, que l'on reconnaît aisément autour d'elle. Tantôt au contraire elle envahit tout le parenchyme, qui se trouve transformé en une masse de couleur jaune.

L'examen histologique montre différentes variétés de sarcome : fibro-sarcome, lympho-sarcome, sarcome à cellules endothéliales.

Cette variété de tumeur s'observe généralement chez des sujets jeunes, et pourrait même être congénitale.

Trois grands *symptômes* permettent de reconnaître, ou tout au moins de soupçonner l'existence d'un sarcome de la rate :

La splénomégalie, qui peut devenir considérable ;

La forme de la tumeur, qui est parfois bosselée, inégale, ou globuleuse et saillante au point de faire croire à un kyste ;

Enfin la cachexie, plus rapide et plus marquée que dans la plupart des autres splénomégalies.

Ajoutons que la tumeur est habituellement douloureuse, spontanément ou à la palpation.

Elle peut être ramollie au point de provoquer une ponction exploratrice destinée à préciser le diagnostic : mais, si l'on obtient du liquide,

c'est un liquide épais et brunâtre, différent de celui des véritables kystes que nous étudierons plus loin.

L'intervention chirurgicale est le seul *traitement* essayé jusqu'ici : mais le malade succombe habituellement, soit au cours de l'opération, soit d'hémorragie secondaire ou par récidive et généralisation de la tumeur.

On peut espérer que la radiothérapie ou la radiumthérapie donneront des résultats plus favorables,

Épithéliomes et carcinomes. — Les tumeurs du type épithélial, auxquelles on réserve plus spécialement le nom de cancers, peuvent être, dans la rate, secondaires ou primitives.

Le *carcinome secondaire* de la rate s'observe à la suite de cancers d'autres organes, en particulier l'estomac, le foie, le sein, le cerveau.

Tantôt il donne naissance à une infiltration de l'organe avec hypertrophie généralisée, tantôt à des noyaux isolés ou confluents, de volume variable.

Ces noyaux peuvent, quand ils sont voisins de la capsule, en provoquer l'inflammation, qui se propage à la séreuse péritonéale, et fait adhérer la rate aux organes voisins.

Le cancer secondaire présente une structure variable, et qui reproduit, comme il est habituel, le type du cancer primitif qui lui a donné naissance.

Existe-t-il réellement un *cancer primitif* de la rate ?

Un certain nombre d'observations en ont été publiées, sous le nom de *cancer*, de *carcinome* ou d'*épithéliome primitif*. Mais, suivant la remarque de Cornil et Ranvier, tantôt les observations en sont incomplètes, tantôt les examens histologiques, tels qu'ils sont donnés par les auteurs, sont insuffisants pour entraîner la conviction.

Parmi ces cas, considérés comme cancer primitif de la rate par leurs auteurs, certains, n'ayant même pas été accompagnés d'autopsie, peuvent être laissés définitivement de côté.

Maladie de Gaucher. — Il en est tout autrement d'une variété de splénomégalie primitive, individualisée par Gaucher, sous le nom *d'épithélioma primitif de la rate* (1882), et étudiée par la suite par différents auteurs, en particulier Picou et Ramond.

Il convient de lui faire une place à part, sa classification étant, nous allons le voir, discutée.

La maladie de Gaucher est caractérisée cliniquement par des douleurs dans la région splénique, qui attirent l'attention et permettent

de constater une splénomégalie souvent considérable (l'organe peut arriver au poids de 2 à 3 kilos). L'hypertrophie est totale et régulière, sans nodosités. Elle provoque des douleurs de plus en plus marquées, sous forme de crises, et des phénomènes de compression.

A ces symptômes spléniques s'ajoutent l'hypertrophie hépatique, du subictère intermittent, des hémorragies multiples.

L'affection a une évolution lente : les hémorragies, l'anémie, les troubles digestifs entraînent une cachexie progressive, et la mort en quelques années.

Au point de vue anatomo-pathologique, les constatations sont les suivantes. La rate hypertrophiée a une surface unie, sans bosselure. Elle est de couleur violacée, plus pâle qu'à l'état normal.

A la coupe, on trouve un parenchyme d'aspect uniforme, induré ; il est de couleur pâle, et présente des travées dues à un épaississement de la charpente fibreuse normale de la rate.

L'examen microscopique montre que ce tissu est formé d'alvéoles arrondies, allongées ou ovales, à parois formées de fibres conjonctives.

Dans ces alvéoles se trouvent des cellules d'apparence épithéliale, généralement arrondies, de 25 à 40 μ de diamètre. Elles ont un et parfois plusieurs noyaux clairs et vésiculeux. Leur protoplasma est abondant et légèrement granuleux.

L'opinion la plus couramment admise est que ces cellules proviennent de la multiplication des éléments de l'endothélium du tissu caverneux de la rate.

La maladie de Gaucher serait donc, non pas un épithélioma primitif, mais un *endothéliome*. On sait que, pour certains auteurs, cette variété de tumeur, naissant des espaces lymphatiques, des vaisseaux, ou des séreuses, constituerait une classe distincte. Pour d'autres, au contraire, l'endothéliome serait une variété de sarcome, les analogies étant nombreuses entre les deux.

B. — Tumeurs liquides ou kystes de la rate.

La rate peut renfermer des kystes, d'origine et d'aspect très variables, et que l'on range en cinq groupes :

1° *Kystes parasitaires ou kystes hydatiques ;*
2° *Kystes dermoïdes ;*
3° *Kystes séreux ;*
4° *Kystes sanguins ;*
5° *Kystes lymphatiques.*

Nous étudierons le *kyste hydatique* en un chapitre spécial, étant donné son importance et les particularités de sa symptomatologie.

Les **kystes dermoïdes** sont exceptionnels, et ne présentent dans la rate rien de spécial.

Les **kystes séreux** sont uniques ou multiples, disséminés ou agglomérés. Ils sont le plus souvent superficiels, parfois intra-parenchymateux.

Ils peuvent être considérables, et renfermer jusqu'à 3 litres de liquide. Ce liquide est clair, incolore ou légèrement jaunâtre, de densité faible, renfermant une notable quantité de cholestérine, quelques leucocytes et quelques cellules endothéliales. Parfois le liquide est plus épais, plus dense et de coagulation rapide. Leur paroi est lisse, blanchâtre, nacrée ou ecchymotique ; elle est formée d'une membrane conjonctive *revêtue d'un épithélium pavimenteux.*

L'origine de ces kystes est discutée. L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'ils seraient dus à l'invagination du péritoine splénique, sous l'influence d'une rupture accidentelle de la capsule, par exemple à la suite d'une congestion brusque de la glande. La réparation se ferait aux dépens du péritoine, qui serait par la suite étranglé par la capsule et isolé dans l'intérieur de la rate. Leur pathogénie serait donc la même que celle des kystes péritonéaux en général.

Kystes hématiques. — Ces kystes, toujours uniloculaires, parfois très volumineux et pouvant renfermer jusqu'à 10 litres de liquide, ont une paroi d'épaisseur variable, dont la face interne est irrégulière, tapissée de masses fibrineuses ou de plaques calcaires ; l'examen histologique montre qu'elle n'est pas revêtue d'épithélium.

Le contenu, de couleur rouge-brunâtre ou jaune-verdâtre, est de consistance variable, constitué par du sang liquide, des caillots ou une masse épaisse et poisseuse. L'examen y montre des hématies, des leucocytes, des cristaux de cholestérine, une notable proportion d'urée.

Leur pathogénie est variable : ils sont dus tantôt à un traumatisme et à l'enkystement d'un ancien hématome, ou à une hémorragie dans un kyste séreux, tantôt à la rupture d'une artère athéromateuse ou d'un anévrysme splénique.

Kystes lymphatiques. — Ces kystes, rattachés à la dilatation d'un vaisseau lymphatique, contiennent un liquide de densité assez élevée, riche en albumine et en globules blancs.

C. — Kyste hydatique de la rate.

L'étude du kyste hydatique de la rate, dont l'histoire a été précisée en particulier par Dieulafoy, dans d'importantes Cliniques auxquelles nous ferons de larges emprunts, présente un grand nombre de points communs avec celle de ses autres localisations, et en particulier de sa localisation la plus commune, dans le foie.

Aussi nous contenterons-nous ici de résumer les notions générales, dont on trouvera le détail dans le *Traité des maladies du foie*, et nous insisterons seulement sur ce qui concerne spécialement les particularités de sa localisation dans la rate.

Étiologie, parasitologie, anatomie pathologique. — La localisation splénique du kyste hydatique n'est pas fréquente : environ 3 cas sur 100. Un assez grand nombre d'observations cependant ont pu en être rassemblées. Tantôt cette localisation est la seule, tantôt il y a multiplicité de kystes, de telle sorte que l'on en trouve simultanément dans la rate et dans d'autres organes, foie, poumon, plèvre, rein, cerveau, trompe utérine, etc. Parfois aussi il y a, dans la rate même, plusieurs kystes juxtaposés.

L'affection peut se manifester à tous les âges, et chez tous les sujets exposés à la contagion, particulièrement par les chiens. Rappelons, en effet, que son évolution est la suivante.

L'intestin du chien, et de quelques autres animaux, peut renfermer un petit ver, de 2 à 5 millimètres de long, le *tœnia echinococcus*. Ce parasite pond des *œufs*, de 30 à 35 μ de diamètre, renfermant un embryon dont la tête est munie de 6 crochets, d'où le nom *d'embryon hexacanthe*. Les œufs, rejetés avec les matières, peuvent souiller l'eau de boisson ou des légumes mangés crus, et être ainsi avalés par les animaux ou par l'homme. Quand un œuf arrive dans l'intestin, l'embryon est mis en liberté, traverse les parois, et va se loger dans tel ou tel organe, le plus souvent dans le foie. Là il se transforme en vésicule *(hydatide)*, s'enkyste aux dépens des tissus voisins *(kyste hydatique)*. La vésicule bourgeonne à son intérieur, donnant naissance à des *vésicules-filles* et à des *têtes de ténias (scolex)*. Mis en liberté par la mort d'un animal (mouton, etc.), ces jeunes ténias viennent infester le chien, et le cycle recommence.

Mais si l'évolution anatomique du kyste hydatique est toujours la même, il donne naissance à des variétés anatomiques assez différentes, suivant le point de la rate dans lequel il s'est développé. Aussi peut-on,

à ce point de vue, distinguer trois types principaux, comme le propose Dieulafoy.

a) *Kyste intra-splénique*, le plus fréquent. Dans ce cas la rate et le kyste forment une masse unique. Le tissu de la rate, refoulé excentriquement, forme au kyste une enveloppe, atrophiée par place, hypertrophiée en d'autres points. La tumeur, en entendant par ce terme toute la masse formée par la rate et le kyste qu'elle contient, est allongée, incurvée ou bosselée, le kyste lui-même conservant comme toujours une forme arrondie (fig. 23).

b) *Kyste extériorisé.* — Dans ce cas, il se développe, non pas dans les parties profondes de la rate, mais à sa périphérie, à l'une des extrémités, à l'un des bords, en un point voisin de la surface. Il en résulte que le kyste fait saillie vers l'extérieur, et que le malade est porteur d'une

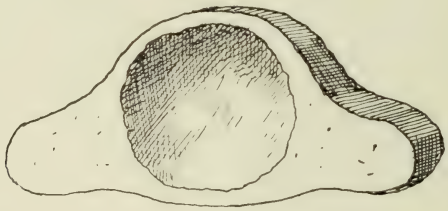


Fig. 23. — Coupe de rate atteinte de kyste hydatique.

tumeur plus ou moins nettement bilobée : l'un des lobes est formé par le kyste, l'autre par la rate, normale ou hypertrophiée.

c) *Kyste juxta-splénique*, sessile ou pédiculé, naissant du contact de la rate, au niveau du hile ou sous la capsule, mais en dehors du tissu splénique proprement dit. La tumeur est ici encore double, d'une part le kyste, la rate d'autre part.

La structure du kyste n'offre rien de spécial. On y trouve ses enveloppes, et son contenu généralement *eau-de-roche*, avec vésicules et crochets. Il peut dépasser le volume d'une tête d'adulte. L'inflammation, la suppuration, la perforation du kyste peuvent se produire comme dans le foie.

Quant à la rate elle-même, on constate, d'une part qu'elle forme une coque fibreuse autour du kyste même, et d'autre part que son tissu est généralement hypertrophié. Dans bon nombre d'observations en effet on relève que, débarrassée du kyste, elle forme encore une masse volumineuse, qui peut atteindre 600 à 800 grammes, trois à quatre fois, on le voit, le poids normal.

Parfois des adhérences unissent la rate aux organes voisins, estomac, rein, intestin, ou à la paroi.

Symptomatologie. — *Période latente et de début.* Quand on constate chez un malade l'existence d'un kyste hydatique de la rate, il est pour ainsi dire impossible de déterminer à quel moment remonte le début de l'affection : ni les commémoratifs, toujours imprécis, ni les symptômes antérieurs, le plus souvent légers et fugaces, ne permettent de se prononcer. Tout ce que l'on peut dire, c'est que l'affection, quand elle se manifeste par une tumeur appréciable, est déjà certainement de date ancienne, qu'elle a dû avoir une existence latente pendant longtemps : le plus souvent même, d'après les re-

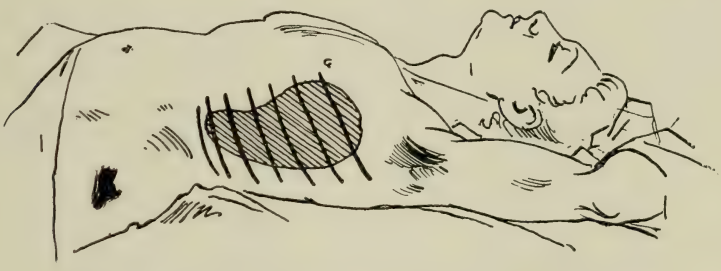


Fig. 24. — Kyste hydatique de la rate, type ascendant.

cherches récentes de Devé, c'est dans l'enfance qu'il faudrait aller rechercher le moment de son éclosion.

Quoi qu'il en soit, dans cette première période, ou du moins dans les derniers temps de cette période, pendant laquelle le kyste n'est pas encore reconnu, on relève chez le malade l'existence des quelques troubles que voici : sensation de pesanteur, de gêne dans l'hypocondre gauche, et tendance à la dyspepsie ; dyspnée et surtout dyspnée d'effort ; enfin douleurs tantôt sourdes et continues, tantôt vives et lancinantes, siégeant au niveau des espaces intercostaux du côté gauche, s'irradiant vers l'abdomen ou vers l'épaule du même côté.

D'ailleurs l'état général reste bon; il n'y a ni anorexie, ni anémie, ni perte de force. L'organisme, dans son ensemble, ne paraît nullement touché.

Période de tumeur cliniquement appréciable. — Mais il arrive, après une durée variable, que la tumeur, en s'amplifiant, donne naissance à des troubles plus graves, dyspnée continue, douleurs plus vives, etc. D'ailleurs son volume devient tel, que le malade finit par

constater son existence, ou tout au moins qu'elle ne peut plus passer inaperçue, au cours d'un examen clinique attentif et complet.

Les symptômes qui se manifestent alors sont très variables, non seulement suivant le volume, mais aussi suivant la localisation du kyste, et en particulier suivant que, situé vers l'extrémité supérieure ou vers l'extrémité inférieure de la rate, il a tendance à se développer vers le thorax, ou au contraire vers l'abdomen.

Le *kyste à type ascendant* (fig. 24) repousse le diaphragme et les côtes, comprime le poumon et le cœur. La base du thorax à gauche se trouve déjetée au dehors et élargie ; les douleurs thoraciques sont vives *(névralgie intercostale* et *scapulalgie)*. La dyspnée est de plus en plus marquée ; le cœur gêné dans ses mouvements s'accélère, et des crises de

Fig. 25. — Kyste hydatique de la rate, type descendant.

palpitation se montrent. Ce sont donc des signes fonctionnels semblables à ceux que donneraient un gros épanchement pleural, et l'erreur est d'autant plus facile à commettre, que l'on en retrouve aussi les principaux signes physiques, matité thoracique, suppression des vibrations, silence respiratoire complet.

Mais, quoique proéminent vers la cavité thoracique, cette variété de kyste est cependant partiellement entraînée, par son poids et son développement, vers l'abdomen, et y forme une tumeur qui peut être perçue.

Le *kyste à type descendant* (fig. 25) est caractérisé par la constatation d'une tumeur abdominale, facile à étudier et à localiser en utilisant les notions générales que nous avons données sur l'exploration physique des splénomégalies. Elle offre la particularité d'être indolore, généralement très régulière, parfois fortement saillante. Elle est habituellement mobile et mobilisable. On y perçoit parfois le frémissement hydatique. Elle donne lieu à des symptômes fonctionnels, le plus souvent du côté de l'appareil digestif, dyspepsie, nausées, vomissements, constipation.

Évolution. Complications. Pronostic. — Nous avons vu que l'évolution de l'affection est lente, et de durée indéterminée.

La guérison spontanée n'est pas impossible. Le kyste peut s'arrêter dans son développement ou même régresser, et sa constatation est parfois une trouvaille d'autopsie.

Il peut d'autre part rester stationnaire.

Mais le plus souvent sa marche progressive entraîne des signes fonctionnels de plus en plus graves, ou peut être interrompue par de graves complications : infection, suppuration et perforation du kyste, rupture spontanée ou traumatique, accidents pleuraux-pulmonaires divers, pleurésie purulente, congestion pulmonaire, envahissement secondaire de la plèvre ou du poumon. Il peut se vider à l'extérieur par l'intermédiaire des bronches ou du côlon (vomique ou diarrhée avec éléments reconnaissables).

Le pronostic est donc grave, surtout si l'on songe à ce fait qu'une intervention chirurgicale n'assure pas toujours la guérison définitive, étant donnée la possibilité des localisations multiples que nous avons signalées.

Étude hématologique. — Nous avons insisté maintes fois sur ce fait que l'examen du sang est indispensable, quand une splénomégalie est reconnue ou soupçonnée.

Pour le kyste hydatique, cet examen montre les caractères suivants :

Du côté des globules rouges, pas ou peu de modifications, sauf généralement une anémie modérée.

En ce qui concerne les globules blancs, parfois une leucocytose et une polynucléose légères, symptômes de peu d'intérêt.

Par contre,deux faits essentiels sont à noter, qui d'ailleurs appartiennent à tous les kystes hydatiques, quel que soit leur siège : l'un concerne la recherche des éosinophiles, l'autre celle de la déviation du complément.

Nous avons vu que les polynucléaires éosinophiles sont, chez l'adulte, au nombre de 1 à 3, chez l'enfant de 5 à 6 pour 100 globules blancs. Or, dans les cas de kyste hydatique, ce nombre s'élève généralement de 10 à 15 p. 100. C'est là un fait à noter et utile, mais dont la constatation n'est pas constante. On doit d'autre part se rappeler, bien entendu, qu'en dehors du kyste hydatique l'éosinophilie est un symptôme assez fréquent, en particulier chez les sujets atteints de parasites intestinaux.

Quant à la recherche de la *réaction de déviation du complément de Bordet-Gengou*, qui porte, dans son application au kyste hydatique, le

nom de *réaction de Weinberg-Parvu*, elle a une valeur plus grande encore que dans son application à la syphilis. Elle est positive chez les sujets porteurs de kyste hydatique, négative chez les autres.

Cette règle ne souffre que de très rares exceptions ; on a cependant signalé quelques cas dans lesquels la réaction était *négative, malgré la présence d'un kyste hydatique*, constaté par une intervention. Mais il s'est alors produit ce fait curieux que la réaction, négative avant l'opération, est devenue positive après. Il est donc probable que, dans ces cas, il n'y a pas eu d'anticorps, parce que le parasite, c'est-à-dire l'antigène hydatique, était trop complètement isolé, par sa membrane, de l'ensemble de l'organisme. Par suite l'absorption par le péritoine de quelques gouttes de liquide, au cours de l'intervention, suffit à provoquer la formation d'anticorps, et à faire disparaître cette apparente anomalie (Laubry et Parvu).

Quoi qu'il en soit, et c'est ce qui pratiquement nous intéresse, cette première cause d'erreur ne paraît dépasser guère 10 à 15 p. 100 des cas.

La réaction d'autre part a été trouvée *positive, en l'absence de kyste hydatique* (cancer de l'estomac, sarcome du rein, etc.). Mais ces faits sont, comme les précédents, exceptionnels.

Signalons aussi la possibilité d'une réaction de fixation positive chez les malades atteints, non de kyste hydatique, mais infestés par un autre ténia *(réaction de fixation de groupe)*.

Quant aux opérés, on a constaté que la réaction devient chez eux généralement négative après quelques semaines. Quand elle reste positive après l'intervention, que faut-il penser ? N'est-ce pas simplement par pluralité de kystes ou récidive ? Ce problème, d'une grosse importance pratique, n'est pas encore résolu.

Diagnostic. — Nous possédons maintenant les principaux éléments du diagnostic du kyste hydatique de la rate, qui est en général assez facile : évolution relativement insidieuse d'une tumeur que l'on trouve souvent de volume considérable dès le premier examen ; conservation d'un état général bon, en l'absence, bien entendu, de toute complication ; splénomégalie à tendance globuleuse, qu'elle bombe vers le thorax ou vers l'extérieur, à la différence de la plupart des autres splénomégalies, qui sont en général plutôt aplaties et étalées, comme la rate elle-même ; enfin éléments figurés du sang relativement normaux, sauf l'éosinophilie, et par contre, dans le sérum, un signe presque pathognomonique, la présence d'anticorps hydatique. Il est donc inutile de recourir à la ponction exploratrice, dont nous avons d'ailleurs déjà signalé le danger (voir p. 327).

Nous n'insisterons pas davantage sur le diagnostic avec les autres splénomégalies, dont nous donnons, dans les chapitres suivants, les caractères distinctifs.

Mais il convient, en outre, de se rappeler que le kyste hydatique de la rate, plus souvent peut-être que les autres splénomégalies, peut être confondu avec des affections des organes voisins.

Son type ascendant, thoracique, peut faire croire à une pleurésie. L'erreur serait d'autant plus grave que l'on serait alors porté à explorer ou à vider la plèvre par ponction. L'absence de souffle et d'égophonie, la discordance entre l'intensité des signes fonctionnels et le peu de hauteur que paraît atteindre le liquide, la déformation de la base du thorax, la surélévation du mamelon gauche, plus haut que le droit, la constatation par le palper de la tumeur dans sa portion abdominale, enfin, en cas de doute, les signes que nous avons donnés plus haut, et la radioscopie qui révèle la forme arrondie du kyste : tels sont les moyens de se prononcer.

Quant au type descendant, on devra, et l'erreur est parfois bien difficile à éviter cliniquement, ne pas le confondre avec les kystes du rein, l'hydronéphrose, les kystes du mésentère, les tumeurs du pancréas, du lobe gauche du foie. Ici aussi la radioscopie peut être du plus grand secours.

Traitement. — Sauf dans le cas de kystes multiples et inopérables, l'intervention chirurgicale est le seul traitement à appliquer. Elle est préférable à la ponction, même évacuatrice, et doit être aussi précoce que possible.

Quand le kyste est intra-splénique, il est nécessaire de faire l'ablation totale de la rate. Quand il est extra-splénique, cet organe doit être conservé.

ABCÈS DE LA RATE

Étiologie et anatomie pathologique. — Les abcès de la rate se présentent dans les conditions et sous les aspects les plus divers. On peut les classer dans les différents groupes que voici.

1° *Abcès secondaires par lésions de voisinage.* — C'est tantôt un abcès du rein ou un phlegmon périnéphrétique, une suppuration ou une gangrène du poumon ou de la plèvre gauches, une perforation de l'estomac, une pyléphlébite, etc., dont l'agent infectieux, par l'intermédiaire d'adhérences, se propage jusqu'au tissu splénique et en provoque la suppuration.

On peut avoir dans ce cas : tantôt une infiltration diffuse, à odeur putride, par transformation du tissu splénique en une bouillie où les éléments du pus, du sang et de la pulpe splénique sont mélangés et envahis par une flore abondante dans laquelle dominent les anaérobies ; tantôt c'est un abcès limité par une membrane pyogénique.

2° *Abcès secondaires au cours d'une infection générale.* — Une infection générale, suppurée ou non, peut se localiser sur la rate sous forme d'abcès. Tantôt, par exemple au cours des *pyohémies*, la rate se trouve criblée de petits abcès métastatiques, de volume variable, siégeant le plus souvent à la périphérie, et ayant une forme analogue à celle des infarctus. Tantôt il s'agit d'une infection telle que la typhoïde, la fièvre récurrente ou le paludisme, qui se complique d'un abcès de la rate, dû à l'agent pathogène même de l'infection initiale ou à une infection surajoutée.

3° *Abcès primitifs.* — Dans certains cas enfin, l'abcès splénique est, ou paraît être, la seule localisation de l'agent infectieux. Le surmenage, la fatigue extrême, le traumatisme de la région splénique en sont les causes occasionnelles.

Ces faits, d'ailleurs exceptionnels, ne sont pas toujours faciles à identifier au point de vue bactériologique. L'abcès ancien peut renfermer un pus devenu stérile. Parfois il s'agit d'abcès froid, dans lequel on décèle le bacille tuberculeux. Parfois il s'agit d'un kyste hydatique qui a suppuré.

Étude clinique. — Les petits abcès métastatiques des pyohémies sont des trouvailles d'autopsie : la localisation splénique est voilée par la symptomatologie de l'infection générale.

Par contre, les abcès uniques ou volumineux donnent naissance à une splénomégalie appréciable, avec voussure, empâtement de la paroi et parfois fluctuation nette, accompagnée d'autre part de douleur sourde ou lancinante, et de fièvre de type continu ou intermittent. Ces abcès, qui ont pu renfermer dans des cas exceptionnels jusqu'à 15 litres de liquide, sont aisément reconnus ou au moins soupçonnés.

Leur *évolution* est variable. Ils peuvent se résorber et laisser à leur place une masse kystique ou fibreuse à parois calcifiées. Ils peuvent s'ouvrir spontanément à l'extérieur, soit directement au niveau de la peau, soit par l'intermédiaire des bronches, de l'intestin, de l'estomac, ou du vagin. L'ouverture dans une cavité close, plèvre, péritoine, arrière-cavité des épiploons, est assez souvent constatée.

Le diagnostic, basé sur la symptomatologie précédente, sera faci-

lité par la ponction exploratrice, que l'on devra faire avec une grande prudence, et par la radioscopie.

Traitement. — Quand la localisation splénique paraît être la principale ou la seule localisation de l'infection, l'ouverture de l'abcès à travers la paroi, et, dans certains cas, la splénectomie constituent le *traitement* à employer.

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE DE LA RATE

La dégénérescence amyloïde frappe la rate avec une prédilection particulière : elle est atteinte plus souvent que les autres organes, le rein, l'intestin et le foie. D'ailleurs il est fréquent que plusieurs de ces organes soient simultanément touchés.

Elle se montre comme une complication des suppurations et des infections chroniques, au nombre desquelles nous devons citer la syphilis : nous avons vu, qu'au niveau de la rate, lésions syphilitiques et dégénérescence amyloïde sont souvent associées (voir p. 336).

Anatomiquement elle est caractérisée généralement par une hypertrophie de l'organe, qui est globuleux, avec une capsule épaissie. Mais il arrive aussi que son volume soit normal, et même diminué.

La lésion est circonscrite ou diffuse.

Circonscrite, elle est localisée aux corpuscules de Malpighi, qui forment des grains grisâtres, transparents, du volume d'une tête d'épingle, tranchant sur le fond rouge de la pulpe : comparables à des grains de tapioca ou de sagou cuits, ils sont l'origine du nom qui a été donné à cette forme de la maladie *(rate sagou)*.

Dans le cas d'infiltration diffuse, la rate est hypertrophiée, ferme, comme congelée. Elle présente des îlots de substance pâle et cireuse *(rate lardacée)*.

Le diagnostic histologique est facile, et met en évidence le corps albuminoïde (et non semblable à l'amidon, comme le pensait Virchow) qui infiltre les tissus : une solution iodée colore les îlots de dégénérescence amyloïde en brun acajou ; l'eau additionnée d'acide sulfurique les fait passer, après la réaction précédente, au vert et au bleu ; le violet de Paris, agissant directement, les colore en rose.

Cliniquement l'affection est caractérisée, et peut être diagnostiquée, par l'association, à la splénomégalie, de l'hypertrophie hépatique,

des manifestations intestinales (diarrhée) et rénales (polyurie et albuminurie massive), par la cachexie progressive, l'amaigrissement, les œdèmes.

La mort survient lentement, sans qu'aucun traitement puisse enrayer la marche progressive et fatale de la maladie.

CHAPITRE III

DÉPLACEMENTS ET TRAUMATISMES DE LA RATE

I. — SPLÉNOPTOSE

Il y a *splénoptose* lorsque la rate, normale ou hypertrophiée, perd ses rapports anatomiques normaux, se déplace et descend en entier dans l'abdomen, n'ayant plus de contact avec la paroi thoracique.

L'affection est encore désignée sous le nom d'*ectopie splénique* ou de *rate migratrice*. Quand la rate est en même temps ptosée et mobile, les expressions de *rate mobile*, *rate flottante* peuvent être également utilisées.

Étude clinique. — Les *conditions étiologiques* sont faciles à déterminer. L'affection est rendue possible par la situation anatomique de la rate, mal soutenue par les organes voisins et par la laxité de ses ligaments.

Aussi se montre-t-elle sous l'influence des causes suivantes, isolées ou associées. Perte de tonicité des parois et des tissus voisins, par le fait de la grossesse ou de l'amaigrissement ; traumatismes soit à action lente mais répétée, comme celle produite par certains corsets à compression supérieure, soit à action brusque portant directement sur la région splénique ou agissant indirectement sur la rate, par exemple par chute d'un lieu élevé ; enfin hypertrophie de l'organe, qui se trouve ainsi plus facilement entraîné par son propre poids.

La splénoptose est d'ailleurs relativement rare, se montre plus souvent chez la femme que chez l'homme, et chez les sujets atteints de splénomégalie chronique, en particulier les paludéens.

Elle peut être isolée, ou associée à d'autres ptoses abdominales, en particulier de l'estomac, de l'intestin ou du rein.

Tantôt l'affection à un début brusque et une marche aiguë. Sous l'influence d'un traumatisme, d'un effort, d'un coup ou d'une chute, il se produit une véritable luxation de la rate, avec douleur vive, syncope, et parfois phénomènes péritonéaux nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence.

Tantôt au contraire elle se montre d'une façon insidieuse. Elle peut être latente, et découverte au cours d'un examen, ou ne donner lieu qu'à des symptômes atténués, mais qui cependant attirent l'attention, douleurs plus ou moins vives dans l'hypocondre gauche et s'irradiant vers l'épaule du même côté, sensation de tiraillements et de pesanteur, impossibilité du décubitus latéral, troubles nerveux, semblables à ceux qui accompagnent les ptoses viscérales en général.

D'autre part, l'examen physique montre une sonorité complète au niveau de la région splénique normale, et permet par contre de déceler une masse de situation anormale dans l'abdomen. Cette masse se trouve tantôt au-dessous des fausses côtes gauches ; tantôt, le déplacement étant plus considérable, on la trouve dans la région ombilicale, dans la fosse iliaque gauche ou même droite, la rate pouvant venir se mettre en rapport avec l'utérus, l'ovaire, le vagin ou le rectum.

L'ectopie de la rate peut se compliquer, soit au moment même où elle se produit, soit plus tard, de torsion de son pédicule. Des douleurs brusques, avec nausées et vomissements, ballonnement du ventre, petitesse du pouls, faciès grippé, en sont les symptômes caractéristiques.

Le diagnostic de la splénoptose, parfois difficile, doit être fait avec la néphroptose et avec toutes les tumeurs de l'abdomen, en particulier du rein, de l'épiploon, de l'ovaire ou de l'utérus : la situation, la forme, le degré de mobilité et le sens du déplacement de la tumeur en constituent les éléments.

Anatomie pathologique. — La rate ectopiée peut être mobile, de volume, d'aspect et de structure normaux.

Mais le plus souvent elle est plus ou moins profondément modifiée. Des adhérences la fixent aux organes avec lesquels son déplacement la met en contact, pancréas, utérus, vessie, etc.

Elle est souvent hypertrophiée : son hypertrophie, nous l'avons vu, pouvant précéder l'ectopie et la favoriser.

Son pédicule, formé par l'étirement des épiploons gastro- et pancréatico-spléniques et les vaisseaux qu'ils renferment, peut avoir un volume assez considérable.

Quant aux lésions histologiques, elles sont des plus diverses. A côté

de celles de la splénomégalie préexistante, on constate, en outre, des lésions de congestion, d'artérite, des thrombus, des foyers hémorragiques, de la dégénérescence graisseuse, qui peuvent, en partie tout au moins, être imputables au déplacement de la rate, et à la gêne circulatoire qui en résulte.

La tension, l'oblitération ou la rupture des vaisseaux du pédicule peuvent, dans certains cas, entraîner l'atrophie de la rate.

Traitement. — La ptose splénique, comme celle des autres viscères, est souvent justiciable d'un traitement médical : l'amélioration de l'état général, la reprise de l'embonpoint, le port d'une ceinture peuvent en atténuer les troubles morbides.

Dans les cas plus accentués, la *splénopexie*, ou fixation de la rate, peut être tentée, bien que cette opération soit plus délicate que pour le rein, étant donné la friabilité de son tissu.

Enfin, dans les cas de rate atrophiée et, par suite, physiologiquement inutile, de splénomégalie justiciable de l'ablation, et surtout de torsion du pédicule, la splénectomie est indiquée.

II. — RUPTURES ET PLAIES

Les traumatismes de la rate peuvent entraîner trois manifestations morbides : le déplacement de l'organe ou splénoptose ; sa déchirure intérieure avec hémorragie ; sa déchirure complète, c'est-à-dire de la capsule et de la pulpe.

Nous venons d'étudier les splénoptoses traumatiques, dans notre étude générale des splénoptoses.

La déchirure interne avec hémorragie est une des causes des kystes hématiques (v. p. 340).

C'est donc la déchirure complète que nous avons seule à envisager ici : on lui donne le nom de *rupture* quand les parois de l'abdomen sont indemnes, de *plaie de la rate*, quand ces parois sont déchirées.

Étiologie. — La *rupture de la rate* est une affection assez rare ; plus fréquente néanmoins que celle des autres organes, étant donnée la friabilité de son tissu.

Il est rare que la rupture porte sur une rate saine. Le fait peut se produire cependant, soit par contusion directe, soit par chute d'un lieu élevé, ou dans les efforts de l'accouchement.

Le plus souvent il s'agit de rate particulièrement friable ou lésée, au cours de la typhoïde, de la fièvre récurrente, de la grippe, du paludisme etc. L'accident peut être spontané, ou provoqué par une *cause d'apparence insignifiante*, toux, éternuement, effort musculaire. Signalons aussi l'influence possible d'une palpation trop brutale ou d'une ponction exploratrice.

Quant aux plaies, leur étiologie est celle des plaies pénétrantes en général (coup de feu, coup de couteau, etc.).

Anatomie pathologique. — La rupture occupe le plus souvent la face externe. Elle peut être unique ou multiple : la rate peut être comme éclatée et divisée en plusieurs fragments.

L'épanchement sanguin est variable suivant l'étendue de la rupture et les connexions de la rate. Il peut être de plusieurs litres, si le sang s'écoule librement dans la cavité péritonéale. Au contraire, s'il y a des adhérences, l'hémorragie s'arrête quand la cavité qu'elles limitent est remplie.

Symptômes et diagnostic. — Les *symptômes* sont variables et le *diagnostic* souvent difficile.

Tantôt on constate des accidents rappelant ceux d'une péritonite par perforation : douleur atroce dans le flanc gauche, avec faciès péritonéal, vomissements, petitesse du pouls.

Tantôt la pâleur extrême, la tendance au collapsus font reconnaître une hémorragie interne.

Tantôt les symptômes sont plus atténués, quand l'hémorragie est limitée.

La mort peut être foudroyante, ou survenir en quelques jours.

La guérison est possible, soit par intervention chirurgicale, soit spontanément ou par un traitement médical.

Le siège et l'intensité de la douleur, les symptômes hémorragiques, l'apparition possible d'une ecchymose lombaire orientent le diagnostic. Ce diagnostic peut être difficile dans les formes relativement torpides. Aussi convient-il de surveiller avec le plus grand soin les malades chez qui cette lésion peut être soupçonnée.

Traitement. — Pour les ruptures de la rate, le *traitement chirurgical* s'impose d'emblée dans la formes graves, et surtout quand l'hémorragie paraît persistante.

En cas de doute, ou dans les formes plus atténuées, le repos absolu, les applications de glace, les hémostatiques (sérum de cheval, ergotine,

chlorure de calcium, etc.), en même temps que les toniques cardiaques (huile camphrée, sérum artificiel, etc.) doivent être utilisés.

Quant aux plaies, les statistiques montrent que, sans intervention chirurgicale, elles sont mortelles dans les 9/10e des cas. Aussi peut-on dire qu'il faut toujours intervenir chirurgicalement, lorsqu'en présence d'une plaie pénétrante on a des raisons de croire que la rate a été lésée ; à plus forte raison, si on en a la certitude (Potherat).

En ce qui concerne la nature même de l'intervention chirurgicale, elle est variable suivant les circonstances et l'état de la rate. Quand les lésions sont étendues et profondes, la splénectomie est indiquée. Si elles sont au contraire superficielles, un traitement conservateur, tamponnement ou suture, est préférable. La suture ou splénorraphie a l'avantage d'être une intervention conservatrice de mortalité relativement moins élevée (environ 20 p. 100).

CHAPITRE IV

SPLÉNOMÉGALIES INFECTIEUSES

Les splénomégalies infectieuses, c'est-à-dire les altérations de la rate au cours des maladies infectieuses aiguës ou chroniques, microbiennes ou parasitaires, représentent une large part de la pathologie de cet organe.

On peut les diviser en trois groupes très distincts.

a) Tantôt la splénomégalie apparaît comme un symptôme, pour ainsi dire constant ou tout au moins habituel, dans le tableau clinique de telle ou telle infection générale. Il peut être essentiel ou secondaire, d'importance capitale pour le diagnostic, ou, au contraire, passer le plus souvent inaperçu. Telles sont, d'une part, les splénomégalies de la fièvre typhoïde, du paludisme, etc.; d'autre part, celles de la pneumonie, de l'érysipèle, et de nombre d'autres infections.

b) Tantôt la lésion splénique se présente, non comme un symptôme normal, mais comme une complication ou comme une localisation particulière de l'infection, localisation qui atteint la rate comme elle pourrait toucher tel ou tel autre organe, le poumon, le rein, le cerveau, le foie, etc. A ce groupe appartiennent d'une part les *abcès de la rate*, d'autre part les localisations spléniques de la *tuberculose*, de la *syphilis tertiaire*, du *kyste hydatique*.

Entre ces deux premiers groupes de faits, localisation habituelle ou localisation accidentelle d'une infection, un lien existe : c'est qu'il s'agit toujours d'une infection nettement déterminée, dont l'agent pathogène est connu, et par conséquent dont l'étiologie est certaine, car elle s'appuie sur les preuves que peuvent fournir à la fois la clinique et l'expérimentation.

c) Mais il en existe un troisième : ce sont des splénomégalies dont l'origine infectieuse peut être considérée, sinon comme certaine, tout

au moins comme possible. Seulement, à la différence des précédentes, la nature exacte de l'infection en est encore indéterminée. Il en résulte que, d'une part il n'est pas possible de les reproduire et par suite de les étudier expérimentalement ; que d'autre part la classification en est difficile. Telles sont toutes les splénomégalies des *états leucémiques*, leucémies, subleucémies, paraleucémies, pseudo-leucémies, de quelque nom qu'on les appelle, et que nous avons étudiées ailleurs. Telles sont également les *tumeurs malignes* de la rate, sarcome, carcinome, épithéliome, endothéliome, dont l'origine parasitaire, dans l'état actuel de nos connaissances, peut être considérée comme vraisemblable ou au contraire mise en doute, comme pour tous les cancers en général. Tels sont enfin certains cas de splénomégalies, d'étiologie également indéterminée, mais que les examens cliniques et anatomo-pathologiques ne permettent pas de faire rentrer dans l'un des cadres précédents, et que l'on réunit, faute de mieux, sous le nom de *splénomégalies primitives.*

La preuve infectieuse de ce troisième groupe n'étant pas faite, nous devons parler ici seulement des deux premiers.

En réalité, il paraît préférable d'en abstraire également le second, et, sous le nom de splénomégalies infectieuses, de n'entendre que les manifestations spléniques au cours des infections générales, car elles forment un ensemble ayant de nombreux points communs.

Pour ce qui est, par contre, des abcès, du kyste hydatique, des localisations tuberculeuses ou syphilitiques tertiaires de la rate, si différentes entre elles comme elles le sont des précédentes, nous les avons étudiées dans des chapitres spéciaux.

Les splénomégalies infectieuses qui nous intéressent ici sont les unes d'origine microbienne, les autres d'origine parasitaire. Nous allons les envisager successivement.

SPLÉNOMÉGALIES INFECTIEUSES MICROBIENNES.

Étude clinique. — Dans la plupart des maladies infectieuses, observées cliniquement ou provoquées expérimentalement, la rate présente des modifications plus ou moins profondes, aisément expliquées, si l'on tient compte des notions que nous avons données concernant l'anatomie, l'histologie et la physiologie de cet organe.

Mais ces réactions sont loin d'être identiques, et les variations dé-

pendent de la nature de l'agent infectieux, de l'âge de l'infection et de l'évolution de la maladie.

Sans qu'il soit possible d'envisager tous les cas, d'autant plus que ces notions se trouvent déjà mentionnées dans l'étude particulière de chacune des affections qui nous occupent, nous pouvons du moins en réunir ici, en un tableau d'ensemble, les faits essentiels.

La *fièvre typhoïde* est, de toutes les infections, celle dans laquelle l'état de la rate a le plus attiré l'attention des cliniciens, au point que l'on en a fait l'un des éléments principaux du diagnostic. L'hypertrophie débute vers le quatrième ou cinquième jour, et augmente jusqu'au quinzième jour de la maladie. Elle est assez notable pour que la percussion donne une matité étendue de plusieurs centimètres ; d'autre part, la palpation permet aisément d'en sentir sous les fausses côtes le pôle inférieur.

Les *infections paratyphoïdes*, et en particulier la paratyphoïde B, qui peut présenter cliniquement de si grandes ressemblances avec la typhoïde, donnent lieu à des manifestations du même ordre.

Dans la *pneumonie*, l'hypertrophie est constatée dans les 3/4 des cas. Elle peut rétrocéder au moment de la convalescence, ou, au contraire, persister longtemps, pendant 2 à 4 semaines. Dans quelques cas, le volume augmente même après la crise de défervescence.

Dans l'*érysipèle* les mêmes variations peuvent s'observer.

La splénomégalie est constante dans la *fièvre méditerranéenne* et la *granulie*, fréquente dans les *endocardites malignes*, le *typhus exanthématique*.

Rapprochons de ces états quelques affections, dont la nature infectieuse ne saurait être mise en doute, bien que l'agent pathogène en soit encore inconnu, la *scarlatine*, la *variole*, surtout dans sa forme suppurée.

Les inoculations aux animaux des maladies infectieuses, *charbon*, *streptococcie*, *morve*, *pneumococcie*, provoquent également une splénomégalie considérable.

Par contre, et par une exception apparente à la règle précédente, l'hypertrophie manque dans la période algide du *choléra*, dans la *dysenterie aiguë*, et souvent dans la *varioles hémorragiques*. On ne saurait trop s'en étonner, si l'on songe que la perte abondante de liquide, par diarrhée ou par hémorragies, a pour conséquence directe la diminution de la masse sanguine, diminution qui doit retentir particulièrement sur la rate, étant donnée sa riche vascularisation. D'autant plus que, si le volume n'augmente pas, le parenchyme, comme dans les états précédents, subit cependant de profondes modifications.

Étude anatomo-pathologique. — Dans ces différents états infectieux, l'examen direct de la rate montre cet organe sous trois aspects. Tantôt elle est de consistance ferme, non ramollie, de couleur rouge; tantôt elle est molle et grisâtre ; tantôt, enfin, elle est de couleur brunâtre, et diffluente.

Au point de vue histologique, trois types principaux peuvent être décrits, répondant aux trois aspects macroscopiques.

1° *Rate congestive*, caractérisée par la dilatation des petits vaisseaux et des capillaires, la surabondance de globules rouges, la constatation de petits foyers hémorragiques, l'absence ou le peu d'intensité des lésions cellulaires.

C'est l'état que l'on constate au début de la fièvre typhoïde et des infections analogues.

2° *Rate en état de réaction lymphoïde ou myéloïde.* — Dans cet état, on constate tantôt une exagération du rôle lymphoïde de la rate, une augmentation de volume des corpuscules de Malpighi, la prolifération des lymphocytes, dont un grand nombre se transforment en petits mononucléaires et se disséminent dans la pulpe. Tantôt, comme l'ont établi en particulier Bezançon et Dominici, on y décèle un réveil de la fonction myéloïde fœtale, avec présence de myélocytes, de polynucléaires, de globules rouges nucléés. En même temps, on constate que les macrophages de la pulpe sont chargés de débris de globules rouges, de blocs plus ou moins volumineux de pigment ocre, de leucocytes plus ou moins dégénérés.

3° *Rate en état de dégénérescence.* — Quand l'infection se prolonge et s'aggrave, les lésions de dégénérescence se substituent en totalité ou en partie aux précédentes.

Tantôt ce sont des phénomènes de nécrose : le protoplasma des cellules se vitrifie, ses contours disparaissent et les cellules en contact se confondent en une masse unique; quant aux noyaux, ils se fragmentent et finissent par disparaître. Tantôt ce sont des phénomènes d'irritation, d'hypertrophie et de divisions anormales des noyaux.

Ces lésions dégénératives, isolées ou associées, peuvent être diffuses ou localisées.

Les différents types anatomiques répondent non seulement au degré et à l'âge de l'infection, mais aussi à sa nature.

C'est ainsi que, dans la *fièvre typhoïde, les paratyphoïdes* et les affections voisines, la rate répond plutôt au *type rouge*, en état de congestion intense. Un certain nombre de corpuscules apparaissent diminués de volume, avec présence de nombreux globules rouges à leur périphérie. D'autre part, la pulpe est souvent transformée en une véritable nappe

de sang. Cette inhibition de l'activité leucopoïétique de la pulpe est à rapprocher de la leucopénie sanguine que l'on constate dans ce groupe de maladies, à la différence de la plupart des autres infections. D'ailleurs on y constate en même temps l'activité des macrophages, et des lésions de nécrose.

Par contre, dans la plupart des autres infections, *pneumonie, endocardites malignes, streptococcie, staphylococcie*, etc., la rate répond plutôt au *type gris*. La congestion est moins accentuée ; mais l'activité leucopoïétique est accrue. Dans la *variole*, E. Weil a mis en évidence l'importance de la réaction myéloïde (myélocytes et globules rouges nucléés), constatation à rapprocher de l'état du sang si particulier dans cette infection, car on retrouve ces éléments dans le sang et même dès le début, avant l'éruption.

Pathogénie. — Quelle est l'explication de l'hypertrophie et de la réaction splénique, au cours des différentes infections ?

De nombreuses expériences ont été tentées, de nombreuses hypothèses ont été émises sur ce sujet. Ce que l'on peut dire actuellement, c'est qu'un certain nombre de points paraissent acquis, que d'autres, au contraire, peuvent être diversement interprétés.

Ce qui paraît acquis tout d'abord, c'est que les infections, ayant pour conséquence fatale l'usure plus rapide, la destruction plus abondante des éléments figurés du sang, un plus grand nombre de ces éléments ou de leurs débris doivent être retirés de la circulation générale : or c'est à la rate, au moins en partie, que ce rôle est dévolu. Par suite l'activité plus grande de ses macrophages, et les dépôts plus abondants des débris cellulaires sont déjà une première cause d'hypertrophie.

Un deuxième point, également hors de doute, c'est son rôle leucopoïétique. Or l'usure plus abondante nécessite une production plus abondante de globules blancs, et c'est une deuxième cause d'hypertrophie.

Mais peut-on aller au delà, comme on est naturellement tenté de le faire, et considérer que le rôle antiinfectieux de la rate est plus direct encore, et que cet organe détruit non seulement les cellules inutiles, mais même les agents pathogènes de l'infection ?

En d'autres termes, puisque la rate réagit d'une façon si évidente au cours des infections, a-t-elle un rôle direct de défense contre les microbes et les parasites ?

Ce rôle pourrait s'exercer de trois façons différentes, que nous allons envisager successivement.

1° Destruction des corps microbiens ou parasitaires par phagocytose. — De nombreuses expériences ont donné des résultats

qui permettraient, semble-t-il, de conclure à la réalité de cette destruction. Si l'on injecte dans le sang des matières colorantes insolubles, on constate que leurs grains s'accumulent dans certains organes, en particulier dans le foie et la rate, et y sont englobés par les cellules, c'est-à-dire phagocytés. Des faits du même genre sont constatés avec des microbes de virulence variable : mais, tandis que certains sont complètement détruits, d'autres, au contraire, peuvent prendre le dessus, pulluler et envahir le torrent circulatoire. Malgré ces résultats discordants, ces faits prouveraient néanmoins qu'il y a tout au moins lutte, et que la rate a une action certaine, quoique d'efficacité variable, dans la destruction des agents pathogènes des infections.

Ces conclusions cependant sont loin de pouvoir être considérées comme définitivement acquises, et ce qui le prouve c'est l'influence de la splénectomie. En supposant, en effet, que la rate soit incapable à elle seule de sauver l'organisme, il suffirait qu'elle ait pour mission de détruire des microbes pour que son extirpation diminue la résistance des animaux.

Or en est-il réellement ainsi ?

Roger, ayant extirpé la rate à un certain nombre de lapins, puis, leur injectant dans les veines quelques gouttes de culture charbonneuse, a obtenu des résultats très discordants : tantôt les animaux privés de rate périrent avant les témoins, mais tantôt aussi ils succombèrent plus tard.

D'autres expérimentateurs obtinrent des résultats qui confirmèrent les précédents, au moins en partie, et qui montrèrent que l'extirpation de la rate n'aurait pas d'influence, ou n'aurait qu'une influence atténuée sur la marche des infections.

Allant plus loin, en précisant et en multipliant les expériences, on a pu démontrer que dans certains cas l'extirpation de la rate, loin d'affaiblir la résistance, peut l'augmenter. C'est ainsi que Courmont et Duffau ont constaté que la résistance des animaux varie considérablement, d'une part suivant le microbe que l'on utilise, d'autre part suivant l'intervalle entre l'extirpation de la rate et le moment de l'infection : pour le pyocyanique, l'extirpation diminue toujours la résistance; pour le staphylocoque, la résistance est diminuée les premiers jours, et augmentée ensuite ; pour le streptocoque, c'est le contraire qui se produit.

2° Résistance aux infections par production d'antitoxines. — Indépendamment d'un rôle phagocytaire, la rate pourrait avoir un rôle antitoxique, et contribuer à défendre l'organisme contre les toxines microbiennes.

Mais pas plus que dans le cas précédent la splénectomie ne permet de découvrir cette influence favorable. Les cobayes privés de rate se comportent, vis-à-vis des toxines tétanique ou tuberculeuse, comme des cobayes normaux.

Dans certains cas même la splénectomie, surtout récente, paraît au contraire augmenter la résistance, en particulier contre les toxines diphtérique et streptococcique (Courmont et Duffau).

3° Résistance aux infections par production de substances bactéricides. — C'est le troisième mode possible d'action de la rate contre les infections : la rate dans ce cas donnerait naissance à des substances bactéricides, que l'on retrouverait dans le sérum.

Ici encore, le résultat des expériences est variable suivant les conditions dans lesquelles elles sont effectuées. Le sérum des animaux privés de rate perd peu à peu son pouvoir bactéricide normal contre certains microbes (bacille typhique, vibrion cholérique, bactéridie charbonneuse) : d'ailleurs cette modification n'est que passagère, et, après un temps variable suivant l'espèce et l'âge de l'animal (quelques semaines à quelques mois), ce pouvoir reparaît. Par contre, le pouvoir bactéricide du sérum se trouve accru contre d'autres microbes (streptocoque, etc.) sous l'influence de la splénectomie.

On peut conclure, en résumé, que plusieurs points ne sauraient être mis en doute : la réalité, au cours des infections, d'une réaction splénique plus ou moins intense, caractérisée cliniquement par de la splénomégalie et histologiquement par des lésions congestives, irritation ou dégénération ; la réalité, d'autre part, d'un double rôle de destruction et de réparation des éléments cellulaires du sang.

Quant à la question de savoir jusqu'à quel point la rate intervient directement dans la lutte contre les agents des infections ou leurs toxines, elle est plus difficile à trancher, et ne comporte sans doute pas une réponse qui puisse s'appliquer à tous les cas, étant donné les résultats divers, et parfois contradictoires, des expériences entreprises sur ce sujet.

SPLÉNOMÉGALIES INFECTIEUSES PARASITAIRES

Comme dans les infections microbiennes, la rate réagit au cours des affections parasitaires.

C'est ainsi que, pour la *fièvre récurrente*, les spirilles, que l'on trouve au cours des accès dans la circulation générale, s'accumulent au contraire dans la rate pendant les périodes d'apyrexie : à ce moment dans le sang périphérique, de même que dans les différents viscères, on

n'en trouve pas. Aussi la question s'est-elle posée, comme pour les infections précédentes, de savoir si la rate avait un pouvoir phagocytaire contre ces parasites ? Les effets de la splénectomie, différents suivant les expérimentateurs et les conditions de l'expérience, ne permettent pas de se prononcer avec certitude sur ce point.

De même dans la *syphilis secondaire*, c'est-à-dire dans la période

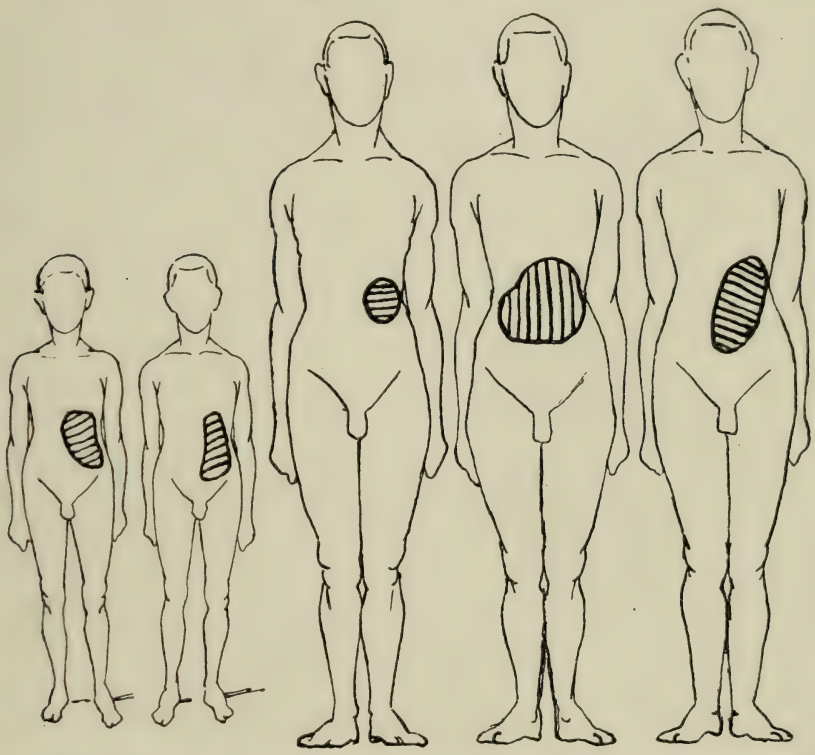


Fig. 26. — Quelques types de rates paludéennes chez l'enfant et chez l'adulte.

d'infection généralisée, on observe assez souvent l'hypertrophie splénique, coïncidant avec la fièvre, l'anémie et les adénopathies.

Mais, parmi les différentes affections à protozoaires, une place à part doit être faite, à cause de leur importance, aux splénomégalies du paludisme et du kala-azar. Leur description fait partie de l'étude d'ensemble concernant le paludisme et les leishmanioses. Il convient cependant que nous en rappelions ici les traits essentiels.

Paludisme. — Dans le *paludisme aigu* la rate présente une hypertrophie généralement modérée. Son poids atteint en moyenne 400 à

500 grammes. Elle est ramollie, friable et brunâtre. Quand on l'incise, elle donne issue à une boue splénique comparable à du chocolat très épais. Ses éléments cellulaires sont plus ou moins dégénérés ; sa pulpe est remplie d'hématozoaires, de pigment noir et de pigment ocre. Le premier de ces pigments est spécial au paludisme ; le second indique seulement une active destruction de l'hémoglobine du sang. Si l'affection guérit, la rate peut reprendre son volume et son aspect normaux.

Dans le *paludisme chronique* et dans la *cachexie paludéenne*, la congestion prolongée de la rate entraîne des altérations profondes de la pulpe et du tissu interstitiel. Il en résulte une hypertrophie qui peut être considérable et atteindre 4 à 5 kilos. Sa consistance est accrue. Comme dans la forme précédente, la présence de grains de pigments, libres ou englobés dans les cellules, en constitue la lésion la plus caractéristique.

La symptomatologie et le diagnostic n'en offrent rien de particulier. Mais il faut savoir que l'origine de cette splénomégalie est souvent cliniquement méconnue : en l'absence d'accès récents ou de commémoratifs précis, on hésite à la rattacher à sa vraie cause. Une enquête plus minutieuse, l'élimination des autres causes possibles, en se basant en particulier sur l'examen du sang, permettent de se prononcer.

Kala-azar. — On sait que le kala-azar est une infection générale due à un protozoaire du genre leishmania. L'importance de cette affection tropicale s'est accrue ces dernières années, d'abord par l'efficacité reconnue contre elle de l'arsénobenzol et de l antimoine, ensuite par la découverte de l'affection, en France même, chez le chien (Pringault) et chez l'homme (M. Labbé, Tarchetta et Ameuille). Laveran a publié récemment un important ouvrage sur les leishmanioses, les étudiant au point de vue clinique, parasitologique, étiologique, thérapeutique et expérimental.

Il existe deux formes cliniques très distinctes.

Le *kala-azar de l'adulte*, observé en Asie, en Tunisie, et en Europe chez des individus revenus des pays chauds, est souvent confondu avec le paludisme, et parfois avec la fièvre méditerranéenne. Il est essentiellement caractérisé par de la fièvre, de l'hypertrophie de la rate et du foie et une cachexie profonde, symptômes auxquels peut s'ajouter de la pigmentation cutanée.

Il est appelé encore *splénomégalie tropicale, fièvre noire, fièvre dum-dum, fièvre de Madras.*

Le *kala-azar infantile*, individualisé par Nicolle, est rencontré sur le littoral méditerranéen (Italie, Tunisie, etc.). Il atteint exclusivement les jeunes enfants, vers la deuxième année. Il est caractérisé par de la

pâleur extrême, de l'amaigrissement, une fièvre irrégulière, des œdèmes, une hypertrophie considérable de la rate. Son pronostic est généralement fatal, mais l'affection peut durer des mois et des années. Le chien peut être atteint d'une affection qui paraît identique. Les puces seraient l'agent de transmission.

Considéré d'abord comme un piroplasma et désigné sous le nom de *Piroplasma Dononavi*, le parasite du kala-azar est actuellement classé parmi les flagellés et appelé *Leishmania Donovani*. Est-ce le même pour les deux formes cliniques, ou faut-il donner au parasite du kala-azar infantile le nom de *Leishmania infantum ?* Cette question est encore discutée : Laveran croit à l'identité des deux parasites. Pratiquement d'ailleurs peu importe. Dans les deux cas le parasite se recherche de la même façon, et présente les caractères communs que voici.

Il est *très rare* dans le sang, libre ou inclus dans les globules blancs. Il est aisé au contraire de le trouver, après la mort, dans les frottis d'organes (rate, foie, etc.), ou pendant la vie dans le suc obtenu par ponction de la rate.

Pour la technique de cette ponction, Nicolle insiste sur les points suivants.

La seringue et l'aiguille aspiratrices doivent êt e parfaitement sèches, sinon le sang récolté s'hémolyserait au contact de l'eau contenue dans la seringue, et les préparations obtenues seraient mauvaises. Il faut employer une aiguille courte et de petit calibre, de préférence en acier et neuve. Les aiguilles en platine iridié piquent moins bien et déchirent les tissus. Il importe surtout de recueillir un peu de pulpe splénique et de ne pas trop aspirer de sang qui diluerait les parasites nombreux dans la pulpe ; leur recherche deviendrait dès lors plus longue et plus difficile. Donc, si l'on voit le sang entrer dans le corps de pompe de la seringue, il est indiqué de cesser d'aspirer, et l'on fait des frottis avec la bouillie sanglante contenue dans l'aiguille.Si le sang ne vient pas, l'aiguille, après deux ou trois aspirations, est retirée : son contenu, riche en cellules spléniques parasitées, est étalé sur lames.

Une bonne méthode de coloration est celle faite avec le bi-éosinate de Tribondeau, suivant la technique habituelle.

Le parasite dans l'organisme est tantôt libre, tantôt inclus dans des polynucléaires ou dans de grandes cellules mononucléées. Il est formé d'éléments arrondis ou ovales, de 2 à 4 μ de long. Ils renferment à l'intérieur deux masses plus colorées, d'inégale dimension, dont la plus volumineuse est un noyau.

En colorant par le bi-éosinate, le protoplasma du parasite est bleu pâle, le noyau violet ou rouge foncé.

CHAPITRE V

LES SPLÉNOMÉGALIES DANS LES MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les notions que nous avons données sur la structure et la physiologie de la rate nous expliquent l'importance de ses lésions, et la fréquence de la splénomégalie, dans toutes les affections au cours desquelles le sang et les organes hématopoïétiques sont plus ou moins profondément touchés. Nous avons d'ailleurs, dans l'étude individuelle de ces différentes maladies, donné la place qui leur convenait aux manifestations spléniques. Il suffit donc ici que nous rassemblions ces notions éparses, pour en tracer une vue d'ensemble en quelques mots.

Étiologie et pathogénie. — Les manifestations spléniques dans le cours des maladies du sang sont dues à un double mécanisme : d'une part destruction par la rate des éléments cellulaires du sang et emmagasinement de leurs débris; d'autre part formation d'éléments nouveaux.

On conçoit donc à priori que, dans les affections qui nous occupent ici, ce rôle de la rate puisse être considéré comme secondaire ou primitif.

Tantôt il peut y avoir, pour une cause quelconque, mais extra-splénique, destruction excessive des globules du sang, et la rate, chargée de recueillir ces débris cellulaires en surabondance, et, d'autre part, de contribuer à la rénovation du sang, entre dans un état d'hyperfonctionnement qui peut devenir excessif, dépasser ses capacités, entraîner des lésions définitives.

Tantôt, au contraire, la suractivité de la rate se trouvant primitivement mise en jeu, en dehors de toute affection sanguine préexistante,

elle se manifestera par des lésions sanguines qui seront cette fois secondaires, et qui pourront consister, soit en un appauvrissement en globules, et, en particulier en globules rouges, soit en une surabondance d'hématies ou de leucocytes, suivant que l'emportera son rôle hématopoïétique, ou au contraire son rôle hémolysant.

Mais s'il est facile de déterminer à priori les relations possibles entre les manifestations sanguines et spléniques, il est par contre souvent impossible, quand on envisage successivement les différentes maladies du sang, de déterminer si le rôle de la rate, et d'une façon plus générale des différents organes hématopoïétiques, est, pour chacune d'elles, secondaire ou primitif. Et cette incertitude ne pourra être définitivement tranchée que le jour où les causes de ces affections ayant été découvertes, il pourra en être fait une étude clinique, anatomo-pathologique et expérimentale plus approfondie.

Quoi qu'il en soit, rappelons que, parmi les affections sanguines intéressant particulièrement les *globules rouges*, c'est dans l'*Erythrémie* ou *Maladie de Vaquez* que la splénomégalie se montre avec le plus de constance et au plus haut degré : si l'on a pu penser que l'insuffisance du pouvoir hémolysant de la rate serait peut-être à l'origine de la maladie, il est plus vraisemblable que la splénomégalie est ici secondaire, et due à la congestion passive d'une part, et d'autre part à l'hyperplasie du tissu macrophagique et hémolysant. Quant à la *chlorose* et aux *anémies secondaires*, la rate ne s'y trouve intéressée que dans les formes particulièrement graves et prolongées. Il en est de même de l'*anémie primitive, essentielle ou cryptogénétique*, c'est-à-dire de cause cachée, pour laquelle on peut se demander si l'exagération du rôle hémolysant de la rate ne serait pas précisément la cause de la maladie. D'ailleurs, dans ces anémies, secondaires ou primitives, les manifestations spléniques sont plus histologiques que cliniques, la splénomégalie étant le plus souvent absente ou modérée.

Il en est tout autrement dans les affections intéressant particulièrement les leucocytes, dans les *leucémies*, et dans les états voisins, que nous avons rassemblés sous le nom de *syndromes paraleucémiques*.

C'est surtout la *leucémie myéloïde typique*, et les formes qui s'en rapprochent plus ou moins, *anémie pseudo-leucémique infantile, splénomégalie avec anémie et myélémie de Weil et Clerc, leucémies myéloïdes frustes, splénomégalies subleucémiques, myélomatoses subleucémiques et aleucémiques*, etc., de quel que nom qu'on les appelle (v. p. 230), pour lesquelles les manifestations spléniques ont cliniquement et anatomiquement un intérêt primordial ; et pathogéniquement aussi, car la reviviscence du tissu myéloïde, de la rate aussi bien que de la moelle

osseuse, quelle que soit la cause de cette reviviscence, paraît être à l'origine de la maladie.

Dans les autres formes, *leucémie aiguë, leucémie lymphoïde, adénie de Trousseau, maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde fruste, lymphocytomatose subleucémique*, etc., les manifestations spléniques, parfois très marquées, sont souvent réduites au second plan. Rappelons cependant qu'il existe une forme de leucémie lymphoïde à splénomégalie prédominante, sans adénopathies, et simulant par conséquent la leucémie myéloïde, jusqu'au moment où l'examen du sang impose le diagnostic (v. p. 219).

Anatomie pathologique et état du sang. — Les lésions, aussi bien hématologiques qu'histologiques, étant essentiellement variables suivant l'affection, et même suivant sa forme et son degré, nous ne pouvons que renvoyer aux notions que nous avons déjà données.

Rappelons simplement que la rate peut présenter anatomiquement tous les aspects : atrophie spontanée ou thérapeutique par radio- ou radiumthérapie, hypertrophie modérée ou énorme, périsplénite, sclérose, congestion ou hyperplasie. De même, histologiquement, son tissu noble sera tantôt atrophié, tantôt surchargé d'éléments étrangers normaux ou altérés, globules, débris et pigments ; tantôt en état de suractivité, avec prolifération de ses éléments normaux, ou même reviviscence myéloïde de l'état fœtal.

Quant au sang, il présente toutes les altérations, si nombreuses et si variées, que nous avons décrites à propos de l'érythrémie, des anémies, des leucémies et des paraleucémies.

Symptômes cliniques et diagnostic. — La rate peut donc, dans ces affections, se montrer sous les aspects les plus divers, depuis la rate atrophiée et cliniquement impossible à déceler (certains cas d'anémie pernicieuse), jusqu'à la rate énorme envahissant tout l'abdomen (leucémie myéloïde). Quoi qu'il en soit, même dans les hypertrophies les plus considérables, elle est généralement indolore ou peu douloureuse, lisse, unie, étalée et non saillante, ce qui explique qu'elle puisse longtemps passer inaperçue.

Le diagnostic en est facile dans les formes typiques, soit quand l'état du sang est tout à fait caractéristique (leucémies myéloïde et lymphoïde, érythrémie, anémie pseudo-leucémique infantile), soit quand d'autres symptômes cliniques très particuliers viennent s'y ajouter (adénopathies de l'adénie de Trousseau, etc.).

Mais parfois, avec un ensemble de symptômes hématologiques et

cliniques atténués ou incomplets, la question se posera de savoir s'il s'agit d'un syndrome paraleucémique, ou de l'une des nombreuses autres causes de splénomégalies : tumeurs, syphilis, tuberculose, paludisme, kala-azar, affections hépato-spléniques, etc.

Traitement. — Les traitements sont ceux que nous avons indiqués dans chaque cas particulier.

Rappelons simplement que, dans ces affections, les essais de splénectomie ont conduit en général à des insuccès ; que, par contre, la radiothérapie et la radiumthérapie, en particulier dans les leucémies et les états paraleucémiques, ont une très grande efficacité.

CHAPITRE VI

LA RATE DANS LES AFFECTIONS CARDIAQUES VASCULAIRES ET HÉPATIQUES

I. — LÉSIONS DE LA RATE DANS LES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

Très vasculaire, la rate présente, plus que tout autre organe, des manifestations morbides sous l'influence des lésions du cœur et des vaisseaux.

Étiologie. — Deux mécanismes expliquent leur apparition.

Tantôt il s'agit de phénomènes de *stase par circulation défectueuse.* C'est ce qui arrive dans toutes les *affections cardiaques non compensées* et entraînant des phénomènes d'hyposystolie ou d'asystolie confirmée. Quand le foie est lui-même profondément touché, les conséquences qui en résultent pour la circulation porte, entraînent, bien entendu, du côté de la rate,des troubles beaucoup plus accentués. La *pyléphlébite,* provoquant également de l'hypertension portale, produit le même résultat.

Tantôt il s'agit d'*oblitération* des vaisseaux mêmes de la rate par *thrombose* ou par *embolie.* Les artères de cet organe étant distribuées en territoires indépendants les uns des autres, cette disposition favorise la production d'infarctus.

L'infarctus de la rate est le plus souvent d'origine embolique, et lié aux lésions du cœur gauche ou de l'aorte (fragment de valvule, ou débris fibrineux). Il peut être dû aussi à une thrombose de l'artère splénique par endartérite oblitérante.

Anatomie pathologique. — La rate cardiaque est presque toujours indurée, avec une capsule épaissie; son volume est normal ou augmenté. A la coupe on constate l'épaississement des travées fibreuses, l'induration des parois artérielles, la distension du système capillaire et veineux. Une transformation fibreuse plus complète peut entraîner le rétrécissement de la lumière des vaisseaux.

Les infarctus, associés ou non aux lésions précédentes, sont de nombre et de volume variables. Ils peuvent occuper presque toute la rate, ou bien être disséminés à l'intérieur. Leur forme est caractéristique : ils ont l'aspect cunéiforme, à base située au voisinage de la capsule, à sommet dirigé vers le hile. Les infarctus récents, de couleur rouge-noirâtre, sont aisés à reconnaître. Plus tard, liquéfiés et jaunâtres, puis remplacés par des cicatrices, fibreuses ou crétacées, ils peuvent offrir des ressemblances avec d'anciens abcès ou d'anciens kystes.

Symptomatologie. — La rate cardiaque asystolique participe à la symptomatologie générale de ce syndrome. Elle ne se manifeste généralement que par une splénomégalie modérée, mais qui devient plus considérable quand il y a association de cirrhose hépatique.

Les infarctus sont souvent de simples trouvailles d'autopsie.

II. — AFFECTIONS SPLÉNO-HÉPATIQUES

L'association de symptômes et de lésions intéressant simultanément la rate et le foie est extrêmement fréquente.

Mais les cas dans lesquels on constate cette association ne sont nullement superposables et doivent être divisés en deux grandes catégories.

Tantôt il s'agit de simples coïncidences, ou d'une atteinte simultanée au cours d'une affection générale, sans que l'on puisse supposer que l'atteinte de l'un des organes a précédé celle de l'autre, ou sans qu'il soit particulièrement intéressant ou utile de savoir lequel des deux a été touché le premier. Il en est ainsi par exemple des lésions hépatiques et spléniques constatées au cours des infections, de même que des observations relativement fréquentes, qui signalent la coexistence dans ces deux organes de kystes hydatiques, d'abcès, de dégénérescence amyloïde, de syphilis, de tuberculose ou de cancer. Ces faits, qu'il convient de connaître, ont été signalés déjà dans l'étude des affections hépatiques et spléniques, et ne doivent pas nous arrêter ici.

Tantôt au contraire on peut établir ou supposer que les manifes-

tations hépatiques et spléniques sont non seulement associées, mais dépendantes les unes des autres. La cause de cette dépendance, le degré d'intimité qui les unit sont variables. De même il n'est pas toujours facile de savoir laquelle, de l'atteinte hépatique ou splénique, est préexistante, et s'il faut parler d'affection hépatique à retentissement splénique, ou au contraire de splénomégalie primitive avec atteinte secondaire du foie. Mais il n'en reste pas moins qu'il y a là de véritables entités morbides, ou tout au moins de véritables syndromes hépato-spléniques ou spléno-hépatiques. Ils ont déjà trouvé leur place dans l'étude des affections hépatiques : il convient cependant d'en rappeler ici les traits principaux.

Nous allons diviser leur étude en deux parties.

Nous verrons d'abord quels sont les mécanismes que l'on peut concevoir à priori, ou mettre en évidence par l'expérimentation ou l'observation clinique, mécanismes par lesquels ces deux organes, rate et foie, peuvent mutuellement s'influencer.

Puis nous étudierons les différentes entités morbides à manifestations spléno-hépatiques, en insistant particulièrement sur leurs manifestations spléniques et sur leur pathogénie.

A. — Pathogénie.

Par quels mécanismes le foie peut-il agir sur la rate, la rate sur le foie ? Dans les deux cas, des causes de différente nature, physiques ou mécaniques, cytologiques, infectieuses, enfin humorales, peuvent intervenir, isolées ou associées.

1° **Actions du foie sur la rate.** — a) *Cause mécanique.* — La rate étant tributaire du système porte, dont le réseau capillaire se trouve dans le foie, toute lésion qui gênera cette circulation au niveau de la veine porte, ou de ses branches de distribution dans le foie, aura pour conséquence de l'hypertension dans la veine splénique. Aussi l'on verra fatalement la tuméfaction congestive de la rate, entraînant à la longue des lésions de sclérose, s'associer aux autres manifestations dues au même mécanisme, circulation sous-cutanée abdominale, ascite, hémorroïdes, hémorragies gastro-intestinales, etc.

b) *Cause cytologique.* — On sait que la bile est un liquide très hémolysant, et que les globules rouges altérés sont emmagasinés dans la rate. Qu'en résulte-t-il ? C'est que, s'il existe une lésion quelconque du foie entraînant de l'ictère, le passage de bile dans le sang a pour

effet une action hémolysante, variable sans doute suivant les circonstances, l'intensité de l'ictère, la résistance des hématies, etc., mais qui, de toute façon, entraîne une destruction exagérée de globules rouges, et par suite une suractivité de la rate. Dans ce cas, les deux organes sont touchés successivement, et l'atteinte splénique est manifestement secondaire à celle du foie.

c) *Cause infectieuse.* — Toute infection hépatique doit retentir sur la rate, surtout si elle est intense ou de durée prolongée, et cette répercussion se fait par une double voie. D'une part, par l'intermédiaire de la circulation générale, et le mécanisme de l'atteinte splénique est alors le même que celui des splénomégalies au cours des infections en général (v. p. 360). Mais, d'autre part, les deux organes étant en relation directe par le système de la veine porte et de la veine splénique, on peut concevoir également que l'infection, si elle se localise sur les parois veineuses, remonte de proche en proche du foie vers la rate : la phlébite des veines hépatiques se complique de phlébite des veines intra-spléniques avec atteinte secondaire du tissu splénique lui-même, parenchyme et tissu interstitiel.

d) *Cause humorale.* — On a pu se demander, enfin, si les fonctions hépatiques du foie, et en particulier son rôle antitoxique, se trouvant altérées et diminuées dans les cirrhoses, l'hypertrophie de la rate ne serait pas, tout au moins dans ses débuts, une simple hypertrophie compensatrice (Charrin).

2° **Actions de la rate sur le foie.** — Des causes du même ordre peuvent être invoquées, pour expliquer l'action nocive, sur un foie sain, d'une rate primitivement lésée.

a) *Cause mécanique.* — Il peut arriver que, la rate étant hypertrophiée et congestionnée pour son propre compte, en dehors de tout obstacle dans les vaisseaux porte, il en résulte une hypertension primitive des vaisseaux spléniques, et que leur débit plus considérable entraîne une congestion secondaire du foie.

b) *Cause cytologique.* — On sait que le foie trouve les éléments nécessaires à la fabrication des pigments biliaires dans le pigment mis en liberté par la destruction des hématies. Par conséquent une destruction exagérée de globules rouges, mettant en liberté une quantité excessive de pigment, doit entraîner une surproduction de pigment biliaire, et par suite une suractivité fonctionnelle du foie. Nous verrons d'ailleurs, à propos des ictères hémolytiques, que le rôle exact du foie dans les cas de ce genre, et en conséquence le degré d'altération qu'il peut présenter, sont interprétés de façon très différente. Il n'en

reste pas moins que son fonctionnement normal en est modifié. Quoi qu'il en soit, cette hémolyse qui retentit sur le foie peut avoir une origine splénique, si la rate pour une raison quelconque présente une exagération de son rôle hémolytique normal. Dans ce cas, par conséquent, c'est manifestement la lésion splénique qui précède et commande l'atteinte du foie.

c) *Cause infectieuse.* — Les deux mêmes mécanismes, qui nous expliquent l'action possible d'une infection du foie sur la rate, peuvent s'appliquer à l'action d'une infection primitivement splénique sur le foie. L'infection sera portée de l'un à l'autre, soit par la circulation sanguine générale, soit par la circulation porte, mais en suivant cette fois un trajet descendant.

d) *Cause humorale.* — Les fonctions antitoxiques de la rate et du foie, qui ne sont d'ailleurs encore qu'incomplètement déterminées, pouvant sans doute agir par suppléance, on peut concevoir que l'hyperfonctionnement du foie supplée à l'insuffisance d'une rate altérée, comme nous avons vu que l'hypothèse inverse a été soutenue.

3° **Actions simultanées et actions complexes.** — Mais ce serait méconnaître une part de la réalité des faits, de supposer que toujours l'atteinte de l'un des deux organes est secondaire à celle de l'autre, et lui est entièrement subordonnée.

Il y a des cas où l'on peut considérer que leur atteinte est simultanée. Telle infection générale touchera les deux organes en même temps. De même une hémolyse excessive, de cause toxique par exemple, provoquera la suractivité phagocytaire de la rate en même temps que la suractivité biligénique du foie.

D'autre part, par un choc en retour, l'organe secondairement touché peut, à son tour, par le fait de ses lésions nouvelles, aggraver l'état du premier : par exemple une cirrhose hépatique, secondaire à des lésions spléniques, peut à son tour entraîner une hypertension portale par laquelle l'état de la rate se trouve modifié et aggravé.

Ces notions générales montrent combien est complexe la question des relations du foie et de la rate, dans les affections au cours desquelles les deux organes se trouvent lésés. Elles expliquent combien il peut être difficile, dans un cas particulier, chez un malade qui présente un syndrome hépato-splénique, de déterminer la marche antérieure de sa maladie. Elles montrent, d'autre part, que pour ces différents syndromes, plusieurs hypothèses peuvent être émises et défendues avec vraisemblance. Aussi nous contenterons-nous de les exposer en quel-

ques mots : énumérer et discuter leurs arguments nous entraînerait en dehors des limites de cet ouvrage, et pratiquement d'ailleurs sans grand profit.

B. — Les principaux syndromes.

Allant des faits les plus simples aux plus complexes, nous étudierons successivement :

1° *Les syndromes associant l'hypertension portale à la splénomégalie ;*
2° *Les syndromes d'ictère avec splénomégalie ;*
3° *Les syndromes de cirrhose hépatique avec splénomégalie ;*
4° *Le syndrome ou maladie de Banti.*

1° **Splénomégalie dans l'hypertension portale.** — L'hypertension portale, c'est-à-dire la gêne dans la circulation du système porte, dont la rate est tributaire, peut être due à une pyléphlébite ; mais sa cause la plus fréquente se trouve dans les affections du foie, en particulier les cirrhoses alcooliques. Elle peut survenir aussi dans les cirrhoses graisseuses, cardiaques ou biliaires, et même passagèrement dans les coliques hépatiques (Villaret). Les cancers, les kystes, quand ils ne produisent qu'une gêne localisée, ne la provoquent pas.

Cette hypertension, retentissant sur les différents segments de la circulation portale, entraîne, nous l'avons vu, toute une série de signes dont le mécanisme s'explique aisément, en particulier la tuméfaction congestive de la rate.

La splénomégalie peut dans ce cas atteindre 1.000 à 1.500 grammes.

Les vaisseaux sont dilatés et sinueux : la coque de la rate est épaissie.

Parfois l'organe, tout en étant également sclérosé, est d'un poids normal ou même diminué.

2° **Ictères et splénomégalie.** — Les cas dans lesquels un ictère se trouve associé à des lésions spléniques peuvent être divisés en deux grandes catégories.

a) Tantôt il s'agit d'un ictère manifestement d'origine hépatique, c'est-à-dire qui ne peut être dû qu'à la rétention de la bile, par obstruction des voies biliaires, ou à sa résorption si elle est fabriquée en excès.

Dans ce cas, qu'il est facile de reproduire expérimentalement, l'altération du foie ou des voies biliaires est évidemment primitive ; l'ictère succède, et les lésions du sang et de la rate ne peuvent venir qu'en dernier lieu.

En ce qui concerne la rate, Ribadeau-Dumas a montré dans sa Thèse que, sous l'influence de l'action hémolytique des sels biliaires, et par suite de la destruction excessive d'hématies, la rate présente une première phase d'irritation et de réaction, avec prolifération cellulaire et exagération de ses fonctions ; puis une phase d'épuisement et de dégénérescence, avec destruction des cellules de la pulpe, dépôts de pigment, épaississement des travées congestives, et congestion passive par distension des sinus.

b) Tantôt il s'agit d'une variété spéciale d'ictère, *l'ictère hémolytique*, dont la pathogénie n'a été que récemment, et d'ailleurs incomplètement, élucidée. Sans revenir en détail sur cette question, car c'est dans l'étude d'ensemble des Ictères qu'elle trouve naturellement sa place (v. T. XII, *Maladies du foie*), rappelons simplement que, dans ce cas, il y a d'abord hémolyse, puis ictère ; que la splénomégalie est considérable, et que l'on peut se demander si elle est la cause initiale ou la conséquence de l'hémolyse excessive ; que le foie n'y joue qu'un rôle secondaire et peut-être accessoire ; de telle sorte, enfin, que la lésion splénique est contemporaine de celle du foie, que probablement même elle la précède, et que peut-être elle est le *primum movens* de l'affection, au moins dans certains cas.

Ces faits nous expliquent que, dans les ictères hémolytiques, la splénomégalie soit constante et considérable, variable d'ailleurs suivant les périodes de la maladie. La rate peut être trouvée dans le flanc et jusque dans la fosse iliaque gauches, et entraîner une déformation appréciable à la vue.

La congestion prédomine dans les cordons de Billroth (Vaquez et Giroux). Ménétrier et Gauckler ont montré que cette lésion est due à une suractivité fonctionnelle de l'organe.

La rate présente, comme le foie et les reins, une surcharge de pigment ocre parfois considérable.

Les mêmes faits nous expliquent également que l'on ait pu dans les ictères, et en particulier dans les ictères hémolytiques congénitaux, proposer comme moyen thérapeutique la splénectomie : mais le danger de cette opération doit la faire réserver aux cas d'ictères hémolytiques d'une exceptionnelle gravité.

3° **Cirrhoses hépatiques et splénomégalies**. — Les lésions spléniques sont très différentes suivant la variété de cirrhose hépatique.

a) Dans la *cirrhose atrophique de Laënnec* la rate est généralement volumineuse, pesant de 500 à 1.000 grammes. Elle déborde le rebord costal. Cliniquement, il est parfois difficile de l'explorer, l'abdomen

étant distendu par l'ascite : mais, après une paracentèse, son hypertrophie est aisément reconnue. Elle est indurée, cirrhotique, présentant des travées fibreuses épaissies.

b) Dans la *cirrhose veineuse hypertrophique simple de Hanot et Gilbert* les lésions de la rate sont du même ordre.

Dans les deux cas l'hypertension portale les explique, au moins pour la plus grande part.

c) Dans les *cirrhoses pigmentaires (diabète bronzé, cirrhose paludéenne)* la rate est également hypertrophiée, dure, entourée de périsplénite. Sa coupe est de teinte brun-rougeâtre. Elle montre une sclérose diffuse, avec congestion intense et infiltration de pigment ferrique.

Dans la cirrhose paludéenne, la lésion splénique paraît initiale, entraînant secondairement la surcharge pigmentaire et les lésions dégénératives du foie.

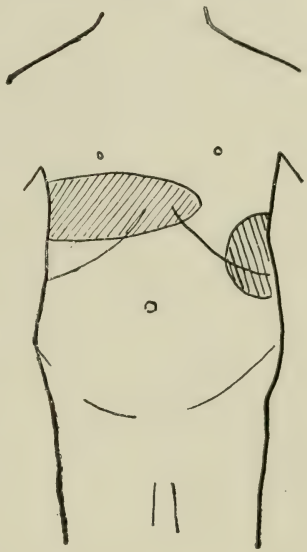


Fig. 27. — Splénomégalie modérée dans la cirrhose atrophique de Laënnec.

d) Au cours des *cirrhoses biliaires* on retrouve, comme l'ont montré Gilbert et Lereboullet, le syndrome de l'hypertension portale : donc la congestion passive joue ici aussi un rôle important dans la pathogénie de la splénomégalie. Mais il peut y avoir hypersplénie sans stase. D'ailleurs la nature infectieuse de la maladie de Hanot, et des cirrhoses biliaires en général, est considérée comme suffisamment démontrée. Aussi, peut-on considérer que le plus souvent ces deux causes s'associent, congestion passive et infection, et c'est ce qui explique le volume considérable de la rate dans ces affections.

La marche de l'infection est ici encore diversement interprétée. Pour les uns il s'agirait d'une maladie infectieuse générale à prédominances sur la rate et sur le foie. Pour les autres, l'infection biliaire est initiale, et la splénomégalie ne survient que secondairement. Enfin, d'après Chauffard, il y aurait lieu de séparer deux groupes de faits : d'une part, des cas de cirrhoses biliaires d'origine angiocholitique, dans lesquels la splénomégalie serait secondaire et relativement modérée *(cirrhose présplénomégalique)* ; d'autre part des cirrhoses porto-biliaires d'origine splénique, à splénomégalie initiale et prédominante *(cirrhose métasplénomégalique)*.

D'ailleurs le volume de la rate, dans ces cirrhoses biliaires, est très variable, et trois types ont été décrits :

Le type habituel, avec hypertrophie concordante de la rate et du foie ;

La *cirrhose biliaire hypersplénomégalique*, de Gilbert et Fournier, dans laquelle il y a prédominance de l'hypertrophie splénique sur celle du foie ;

La *cirrhose biliaire microsplénique*, de Gilbert et Castaigne, sans hypertrophie splénique, la rate pouvant même être atrophiée.

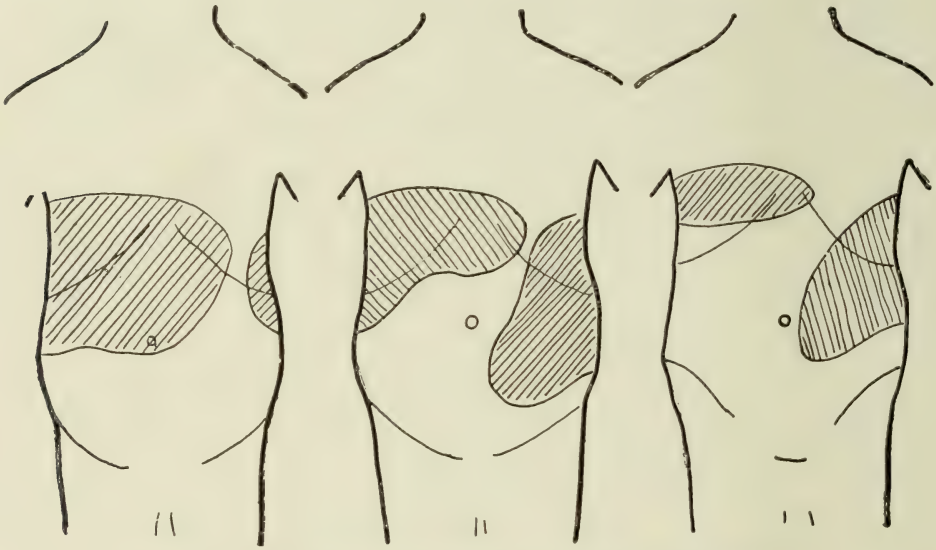


Fig. 28. Les 3 types de cirrhoses biliaires (d'après Fiessinger).

A gauche, type microsplénique.
Au milieu, type avec hypertrophies hépatique et splénique associées.
A droite, type splénomégalique avec atrophie hépatique.

Dans la forme moyenne la rate pèse de 500 à 1.000 grammes. Elle montre une réaction macrophagique avec sclérose.

4° **Maladie ou syndrome de Banti**. — Ce syndrome, d'interprétation très discutée, est caractérisé cliniquement par une évolution en trois périodes.

a) Période initiale avec anémie, troubles gastro-intestinaux, hypertrophie splénique, et foie de volume normal. Elle dure 4 à 6 années.

b) Période intermédiaire, de quelques mois, avec troubles urinai-

res et hépatiques (oligurie, subictère, pigments biliaires dans les urines, etc.).

c) Période terminale ascitique, reproduisant le tableau de la cirrhose de Laënnec (atrophie scléreuse du foie, ascite, hémorragies).

Anatomiquement, la rate augmentée de volume, dépassant parfois 1 kilo, présente des lésions de congestion et de sclérose ; le foie, des lésions semblables à celles de la cirrhose de Laënnec.

La nature de l'affection, et les relations entre les manifestations hépatiques et spléniques, sont diversement interprétées.

Pour Banti la rate est d'abord touchée, par le fait d'une infection d'origine intestinale, et, comme paraît le démontrer l'évolution clinique, le foie n'est atteint que secondairement. Ainsi serait justifiée la splénectomie faite dans la phase initiale, et parfois suivie de succès.

Pour d'autres auteurs, au contraire, il s'agirait, non d'une maladie mais d'un syndrome, se rattachant à des causes diverses, syphilis, paludisme, alcoolisme, etc., et dans lequel on pourrait déceler des lésions hépatiques préexistantes (cholémie, etc.), à la condition de les rechercher avec soin.

TROISIÈME PARTIE

MALADIES DES OS

Par M. **PAUL SAINTON**
Médecin de l'Hôpital Tenon.

RACHITISME

Par M. **E. APERT**
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

MALADIES DES OS

Par Paul Sainton,
Médecin de l'Hôpital Tenon.

INTRODUCTION

Une grande partie des maladies des os appartient au domaine chirurgical ; un certain nombre, cependant, doit trouver sa place dans un traité de pathologie médicale, ce sont celles qui n'ont point d'origine traumatique et qui ne sont point la conséquence de tumeurs. L'étude des maladies des os doit donc comprendre pour le médecin, les maladies qui sont le résultat d'une infection générale ou d'une intoxication ; celles qui sont la conséquence d'une modification dans la nutrition osseuse, enfin les anomalies de développement qui donnent lieu à des syndromes pathologiques qu'il est indispensable de connaître.

Aussi distinguons-nous les groupes suivants :

1° *Les ostéopathies infectieuses*, les ostéomyélites.

Les *spondylites et les spondyloses* seront étudiées à part en raison de leur individualité qui résulte de leur localisation.

2° *Les ostéopathies toxiques ;*

3° *L'ostéopathie hypertrophiante pneunique* d'origine toxi-infectieuse ;

4° *Les dystrophies osseuses* parmi lesquelles il faut distinguer :

a) Celles qui sont la conséquence d'une évolution naturelle du tissu osseux, l'ostéoporose ;

b) Celles qui sont la conséquence d'un trouble de la nutrition survenu dans la période adulte : l'ostéomalacie, l'ostéoporose alimentaire.

c) Celles qui sont sous la dépendance d'un trouble trophique d'origine nerveuse ;

d) Les dysostoses congénitales ;

e) Les synostoses pathologiques du crâne, causes de troubles nerveux importants ;

f) Les anomalies osseuses donnant lieu à des syndromes pathologiques. Les hétéro-morphismes régionaux de la colonne vertébrale ;

g) Les troubles de la croissance le plus souvent mais non toujours d'origine endocrinienne ayant pour conséquence le gigantisme et le nanisme.

OSTÉOPATHIES INFECTIEUSES (1)

OSTÉOMYÉLITES

Définition. — L'ostéomyélite est l'inflammation de la moelle osseuse : c'est une réaction de défense spécifique locale qui s'accompagne de réactions générales aiguës habituellement, plus rarement chroniques. Elle se rencontre de préférence chez les enfants et les adolescents.

Historique. — Dès les temps les plus reculés des désignations nombreuses ont été employées pour définir l'ostéomyélite. Hippocrate, Celse, Galien, pratiquaient déjà l'ablation de séquestres nécrosés dans le tissu osseux enflammé ; mais pendant longtemps carie osseuse et ostéomyélite furent synonymes. Chassaignac le premier isole deux types cliniques, l'un bénin, l'abcès sous-périostique justiciable de la simple incision, l'autre grave, le typhus des membres, nécessitant l'amputation. Alors que l'école de Strasbourg avec Schutzenberger croit à une périostite phlegmoneuse superficielle, Klose, Gosselin et surtout Ollier localisent au cartilage juxta-épiphysaire le siège primitif de la maladie. Ranvier, Charles Robin vérifient anatomiquement la précocité des lésions médullaires. Lannelongue donne les indications de l'indispensable trépanation médullaire avec drainage sans laquelle toute guérison est illusoire.

L'apparition de la théorie microbienne apporte un nouvel essor à l'étude de l'ostéomyélite, les bactériologistes trouvent des germes dans les foyers osseux ; à Pasteur revient le mérite d'isoler le staphylococcus pyogenes aurens ; l'ostéomyélite est, dit-il, le furoncle de la

(1) Les ostéopathies infectieuses comprennent les ostéomyélites, les ostéopathies syphilitiques et tuberculeuses ; il ne sera question ici que de l'ostéomyélite, les inflammations osseuses syphilitiques et tuberculeuses étant traitées dans d'autres parties de l'ouvrage.

moelle et Gané confirme expérimentalement cette affirmation. Rodet reproduit sur de jeunes lapins le syndrome par injection de pus staphylococcique humain (Thèse de Jaboulay). Lannelongue et Achard montrent qu'il n'y a pas une, mais, des ostéomyélites ; tous les microbes ont été accusés de créer l'ostéomyélite. Récemment enfin le traitement de l'ostéomyélite a bénéficié des méthodes vaccinothérapiques.

Étiologie et pathogénie. — Maladie générale infectieuse à localisation osseuse, l'ostéomyélite reconnaît de multiples causes prédisposantes. L'âge, le surmenage sous toutes ses formes, la fatigue, la misère physiologique, le froid ont été incriminés. Si l'adolescence est la période de prédilection, on connaît cependant l'ostéomyélite des nourrissons et celle du vieillard.

Quant aux causes localisatrices, il faut surtout accuser le traumatisme ; très souvent une chute un coup, une entorse juxta-épiphysaire précèdent l'apparition des foyers. Perick croît que l'épisode local détermine une extravasation du sang contenant des germes. L'action du traumatisme explique aussi la prédisposition du sexe masculin, plus exposé aux accidents.

Les os sont frappés avec une inégale prédilection, les os longs sont surtout touchés : le fémur, le tibia au membre inférieur ; l'humérus au membre supérieur, puis le radius et le cubitus sont frappés par ordre de fréquence : mais les os courts et plats ne sont point épargnés ainsi qu'en témoignent les localisations au calcanéum, à l'astragale, aux phalanges, aux corps vertébraux, à la rotule, pour les os courts, à l'os iliaque, au maxillaire inférieur pour les os plats.

Les travaux d'Ollier et de Lannelongue ont montré que pour chaque os le point de départ initial du processus répond au niveau du maximum de vie physiologique : région juxta-épiphysaire, bulbe osseux des os longs, voisinage des points d'ossification secondaire des os plats et courts. Comme l'a dit Ollier, *l'épiphyse la plus fréquemment atteinte pour chaque os est celle qui est la plus fertile.*

Le microbe le plus souvent mis en cause dans l'ostéomyélite est le *staphylococcus aureus*, mais il est loin d'être spécifique,et de nombreuses espèces microbiennes peuvent jouer un rôle dans la genèse du processus infectieux : *streptocoque*, *pneumocoque*, *bacille d'Eberth* sont les plus fréquents ; mais tous les agents véhiculés dans le torrent circulatoire peuvent être incriminés. La voie habituelle suivie par l'infection est en effet la voie sanguine, lorsque l'inflammation osseuse se montre au cours d'une maladie infectieuse générale : fièvre typhoïde, angine, pneumonie, grippe, etc. Mais il peut y avoir infection directe dans les

cas où la porte d'entrée est une lésion traumatique, une excoriation, un furoncle, un érythème, parfois disparus lorsque le foyer osseux est reconnu ; une lésion traumatique importante comme une fracture compliquée peut être aussi la cause de l'ostéomyélite, comme le fait a été si souvent observé dans les ostéomyélites de guerre.

Anatomie pathologique.

Tous les tissus du membre atteint d'ostéomyélite peuvent être envahis par la suppuration ; d'autre part le processus infectieux peut être l'origine de manifestations viscérales. Nous étudierons successivement les lésions du squelette, les lésions de voisinage, les lésions viscérales.

1° **Lésions du squelette.** — L'os est primitivement frappé et peut l'être dans sa totalité. Le *périoste* rouge et congestionné, se décolle facilement par suite de l'apparition sur sa face inférieure d'une sérosité d'abord gélatiniforme qui devient ensuite purulente, constituant la périostite phlegmoneuse diffuse. Cette suppuration peut circonscrire la diaphyse osseuse, décoller un cartilage juxta-épiphysaire et envahir l'articulation voisine. Par places le périoste peut se ramollir : alors le pus reconnaissable aux gouttelettes huileuses qu'il contient (Gangolphe) fuse vers les masses musculo-aponévrotiques et forme un abcès en bouton de chemise.

En ce qui concerne l'*os* lui-même c'est le tissu spongieux du bulbe qui est le premier frappé ; l'ostéite raréfiante de Gerdy enveloppe les canaux de Havers qui sont rouges et dilatés, des traînées purulentes circonscrivent dans l'os friable des séquestres diaphysaires blancs nacrés, appelés séquestres gothiques en raison de leurs bords irréguliers et heurtés.

Un processus hyperplasique intense succède à la phase de nécrose aiguë, une couche ostéogène enserre les séquestres et le pus pour s'écouler crée de nouveaux orifices, les foramina de Troya. Toutefois la poussée ostéogénétique est inégalement accentuée, en certains points, il y a disparition d'une portion plus ou moins importante de tissu osseux ; en d'autres l'épaisseur est considérable, il existe un véritable os éburné.

La *moelle* est toujours lésée ; tantôt elle est le siège d'une congestion intense, tantôt il y a des foyers purulents qui communiquent souvent avec les poches purulentes sous-périostées grâce aux canaux de Havers.

Le processus épargne en général les *épiphyses* grâce à la protection des cartilages de conjugaison, mais il n'est pas exceptionnel de voir le tissu spongieux envahi par une infiltration puriforme, au point que, dans certains cas, il est transformé en une unique cavité septique.

Plus rarement l'épiphyse, et le fait a été signalé au niveau du fémur, forme un véritable séquestre, complètement isolé du corps diaphysaire, par le décollement imbibé de pus sur sa face articulaire, du fait d'une arthrite aiguë de voisinage.

Habituellement, *les cartilages de conjugaison* résistent ; ils sont quelquefois érodés, perforés, créant ainsi une séquelle redoutable pour la croissance ultérieure du membre touché ; le décollement aigu de l'épiphyse est rare, le cartilage suit le segment distal et peut être complètement détruit.

Les *cartilages diarthrodiaux* sont peu atteints, parfois la face cartilagineuse est usée par le pus, la face osseuse profonde est moins souvent perforée par une suppuration épiphysaire. Ces lésions succèdent ordinairement à des arthrites, qui sont, comme l'a montré Sézary, d'autant plus fréquentes que les cartilages juxta-épiphysaires sont anatomiquement intracapsulaires. Tantôt il y a une simple hydrarthrose par irritation de voisinage, tantôt une arthrite plastique, tantôt une véritable pyarthrose de gravité beaucoup plus grande. Cette dernière complication, bien étudiée par Gérard Marchant et Mauclaire peut être la résultante de trois processus différents, un décollement épiphysaire, aigu, une perforation diaphyso-épiphysaire, une propagation septique de voisinage qui emprunte soit la voie lymphatique, soit la voie sous-périostée. On observe alors toutes les lésions classiques des arthrites suppurées.

2° **Lésions de voisinage.** — Il n'existe au début qu'un œdème inflammatoire plus ou moins diffus, car le périoste oppose un obstacle à la poussée purulente ; la barrière rompue, le pus se fait jour vers la peau à travers les masses musculaires aponévrotiques. Les parties molles se sphacèlent. Les veines sont le siège de phlébites, de ruptures vasculaires.

3° **Lésions viscérales.** — Lorsque l'état septicémique est très prononcé, on voit apparaître toutes les localisations habituelles des pyohémies, localisations sur l'endocarde, sur les séreuses, le foie, le poumon, le cerveau. Les lésions rénales : néphrite aiguë, abcès du rein, dégénérescence amyloïde sont extrêmement fréquents.

Étude clinique.

Forme aiguë commune. — Nous prendrons pour type une ostéomyélite survenant chez un adolescent.

Début. — Il s'agit d'un jeune garçon qui tantôt après une fièvre typhoïde, une pneumonie, une poussée de furonculose, tantôt après une chute ou un coup, tantôt après un refroidissement, tantôt très souvent sans cause provocatrice nette est pris brusquement de frissons répétés. La température monte à 39° et plus, le pouls bat à 120 à 140, le facies se grippe, la langue est sèche, saburrale, il y a des nausées, parfois de la diarrhée ou des vomissements, les urines sont rares et albumineuses. C'est le tableau clinique d'une grande infection. A cette période, une céphalée persistante, de la courbature, de l'agitation ou du délire font songer à une méningite ; l'abattement, la prostration, le météorisme, la diarrhée font songer à une fièvre typhoïde, d'autant plus que dans certains cas on peut voir sur l'abdomen et les membres une éruption d'éléments arrondis et rosés, ressemblant aux taches rosées lenticulaires.

Rapidement surgissent les signes locaux qui pour Lannelongue et Mauclaire sont habituellement les premiers en date : le malade accuse une douleur au niveau d'un membre, bientôt un gonflement apparaît au niveau d'un bulbe osseux : c'est la signature de l'ostéomyélite.

Période d'état. — L'abcès se constitue ; si l'on prend pour exemple le cas fréquent d'une lésion de l'extrémité inférieure du fémur, le jeune malade tient sa jambe en demi-flexion, immobilisée par la douleur extrêmement vive, excruciante disent les Anglais, au-dessus du genou. La souffrance est plus vive qu'au cours d'une fracture (Chassaignac), elle est souvent exacerbée la nuit et empêche tout sommeil.

A l'examen, la partie inférieure de la cuisse est enflée surtout au-dessus du genou qui est fréquemment le siège d'une hydarthrose ; la peau est tendue, luisante, violacée, sillonnée de grosses veines dilatées. Une contracture de vigilance immobilise le membre et toute tentative de palpation est pénible. Si avec une douceur extrême on arrive à palper la région malade, on constate une hyperesthésie superficielle, une élévation de la température locale, et on perçoit dans la profondeur une sorte d'empâtement, de bourrelet résistant qui fait corps principalement du côté de la diaphyse. Il y a une douleur exquise par pression directe au cartilage de conjugaison, douleur toujours circulaire, même si l'abcès formé est latéral. Cet empâtement grossit peu

à peu ; sa masse, durant quelques jours, tend à s'étendre surtout circulairement, mais aussi en longueur, puis manifestement la suppuration se localise.

La suppuration de l'abcès osseux est annoncée par l'aggravation de la douleur qui s'exaspère encore ; les signes généraux, parfois un peu apaisés, se rallument, le malade est agité, l'albuminurie augmente ainsi que l'hyperleucocytose. Le pus distend le périoste, le bourrelet est plus saillant, mais il n'est pas aisé de trouver la fluctuation.

L'abcès est profondément situé sous les masses musculaires ; il est peu recommandable pour le reconnaître d'avoir recours à la manœuvre de Chassaignac, extrêmement brutale, qui consiste à collecter le liquide en saisissant à pleines mains le membre frappé au-dessus et au-dessous de la partie tuméfiée.

Si le périoste s'ulcère le pus fuse dans les espaces conjonctifs, dilacérant le tissu cellulo-musculaire au hasard des résistances rencontrées. Si l'orifice périostique est étroit, il y a abcès en bouton de chemise, sinon il y a une abondante collection intramusculaire.

La peau violacée adhère au point où la distension fait prévoir l'ouverture de la collection ; à l'incision, ou spontanément si l'on n'intervient pas, s'échappe un pus crémeux et roussâtre très abondant dans lequel se trouvent fréquemment des gouttelettes huileuses caractéristiques, de minimes fragments osseux et parfois même des bulles gazeuses.

L'ouverture du foyer provoque une détente de l'état général, la fièvre diminue, la douleur s'apaise, tandis que par le trajet fistuleux le pus coule entraînant l'élimination des séquestres.

Évolution. — Elle est variable ; exceptionnellement on peut observer une résolution sans suppuration. L'examen radioscopique montre une hyperostose secondaire de cicatrisation, mais une nouvelle poussée peut toujours survenir.

La durée de la suppuration est variable : dans les cas heureux d'abcès limités où la nécrose a été superficielle, il n'y a que des séquestres parcellaires, le périoste se recolle facilement ; ses bourgeons exubérants, parfois même hémorragiques, comblent le déficit osseux, la fistule se tarit. Il ne subsiste de l'infection qu'une hypertrophie osseuse ; c'est ce que les anciens auteurs appelaient la périostite phlegmoneuse.

Il est plus fréquent de voir la suppuration persister, le trajet fistuleux éliminer du pus pendant des mois par persistance du séquestre, Le processus peut alors s'aggraver à nouveau, l'infection gagner toute

la diaphyse osseuse par envahissement progressif du canal médullaire. Certains malades deviennent alors de vrais cachectiques et peuvent être emportés soit par une complication septicémique, soit par la dégénérescence amyloïde.

Quelquefois encore, après un vain espoir de guérison, il y a récidive, soit qu'un nouvel abcès de voisinage se soit formé, soit qu'il s'agisse d'un réveil infectieux, d'un séquestre « en grelot », enkysté, qui de nouveau amène une suppuration. Plusieurs fistules peuvent aussi trouer un membre en pomme d'arrosoir. Dans certains cas enfin l'ostéomyélite peut devenir chronique.

Complications. — Le pronostic de l'ostéomyélite peut être assombri par l'apparition de complications multiples.

Le foyer purulent peut être l'origine d'une *septicémie généralisée* ou de métastases pyohémiques multiples dans les différents viscères, cœur, poumon, plèvres et méninges en donnant lieu à des endocardites, des péricardites, des broncho-pneumonies, des pleurésies et des méningites purulentes. La dégénérescence amyloïde peut être précédée d'une néphrite aiguë.

Les complications locales sont fréquentes. L'infection gagne les parties molles en donnant lieu à des abcès sous-cutanés, à des phlegmons circonscrits, plus rarement diffus, enfin à la gangrène gazeuse. Les veines peuvent être exceptionnellement envahies par la phlébite. Les complications articulaires consistent quelquefois en hydarthrose, le plus souvent en pyarthrose par localisation de l'infection microbienne sur un cartilage intra-articulaire de conjugaison ; les phénomènes généraux alors se rallument, les douleurs articulaires deviennent très vives, l'évolution peut se faire vers la pyohémie et nécessiter parfois une amputation. Plus rarement il existe des arthrites ostéomyélitiques qui évoluent vers l'ankylose fibreuse, ou, inversement, le relâchement de la capsule et des ligaments, se juxtaposant aux lésions des pôles articulaires, est le point de départ de luxations spontanées ou pathologiques à la suite d'une cause provocatrice insignifiante, telle qu'une simple contraction musculaire. Les lésions osseuses sont fréquentes ; on peut observer des décollements épiphysaires, des fractures spontanées de la diaphyse se consolidant lentement et un cal vicieux. L'atteinte des cartilages osseux de conjugaison chez l'enfant provoque des troubles de la croissance : hyperoses juxta-épiphysaire souvent douloureuse, hyperaccroissement par destruction du cartilage, le racourcissement pouvant aller jusqu'à un véritable arrêt de développement.

Telles sont les complications qui font de l'ostéomyélite une maladie

grave tant au point de vue de la croissance de l'individu, qu'au point de vue de son existence même. Son évolutin peut être capricieuse, parfois traînante, avec tendance à la chronicité. *Il ne faut point non plus oublier « qu'un enfant atteint d'un point limité d'ostéomyélite aiguë et guéri localement est toute sa vie exposé à voir sa lésion se réveiller* (Ollier).

Formes cliniques. — I. **Formes suivant l'allure générale.** A. Parmi les formes graves il faut citer :

1° La FORME FOUDROYANTE où la mort survient en deux jours avec des phénomènes osseux peu marqués ;

2° La FORME TYPHOÏDE, à début solennel et où l'issue fatale est rapide en quelques jours ;

3° La FORME SEPTICOPYOHÉMIQUE, avec phénomènes généraux marqués : prostration, adynamie, ballonnement du ventre, subictère, albuminurie. Le tissu osseux est frappé simultanément en plusieurs endroits ; il y a des métastases au niveau des séreuses, des articulations. Le pronostic est mauvais ; seule une trépanation précoce des foyers suppurés peut enrayer le mal ;

4° La FORME ARTICULAIRE D'EMBLÉE est plus fréquente à la hanche; on observe le tableau de l'arthrite aiguë avec racine du membre en manche de gigot, abduction et rotation externe. Il est possible d'observer comme complication la luxation de la tête et le décollement épiphysaire.

B. **Les formes atténuées** comprennent LA FIÈVRE DE CROISSANCE des anciens auteurs, ostéite hyperémique non suppurée,qui revêt deux aspects, tantôt celui d'une simple poussée de croissance avec douleurs épiphysaires passagères, tantôt celui d'un accès fébrile, qui au début peut simuler une attaque de rhumatisme ; il faut dans ces cas surveiller le jeune malade et lui faire garder le lit, car une rechute est toujours possible.

C. Sous le nom de **formes subaiguës** on range un certain nombre de faits disparates où l'allure est subaiguë et la gravité légère ou insignifiante. Ce sont :

1° L'OSTÉITE NÉVRALGIQUE de Gosselin, ostéalgie de Poncet, ostéite très douloureuse, généralement sans suppuration ni phénomènes infectieux qui succède parfois à une attaque aiguë.

2° Les HYPEROSTOSES ET EXOSTOSES INFLAMMATOIRES dus à l'irritation localisée des éléments ossificateurs en épaisseur ; les lésions

sont soit précoces au cours de la convalescence de l'ostéomyélite aiguë, soit tardives, réveillant un foyer suppuré éteint.

3° Les OSTÉITES POST-FÉBRILES suivent certaines fièvres éruptives : variole, varicelle, scarlatine, grippe, surtout typhoïde. Elles sont alors tardives, apparaissent vers la 7e ou 8e semaine et ont une localisation costale ou quelquefois tibiale. Il peut n'y avoir qu'une périchondrite, mais souvent l'os est lésé et il faut avoir recours à une trépanation.

4° Les ABCÈS ET KYSTES DES OS ne sont que des reliquats plus ou moins tardifs de l'ostéomyélite aiguë: les kystes se localisent dans la zone juxta-épiphysaire des os longs ; ils contiennent du pus ou un liquide citrin.

5° La PÉRIOSTITE ALBUMINEUSE d'Ollier et Poncet siège au voisinage des articulations ; elle est caractérisée par la collection sous le périoste d'un liquide albumineux, filant comme de la synovie, contenant des leucocytes et des hématies. Les uns la rattachent à l'ostéomyélite banale, d'autres à la tuberculose. C'est d'ailleurs une affection rare.

D. **Formes chroniques**. — L'ostéomyélite chronique revêt deux formes :

1° LA FORME PROLONGÉE est consécutive à l'ostéomyélite aiguë : le foyer primitif ne guérit pas ; il reste un séquestre enchâtonné dans la profondeur qui donne une fistule s'ouvrant par intermittence ; dans d'autres cas, il y a un foyer mal éteint qui se réveille avec les phénomènes généraux.

2° LA FORME CHRONIQUE D'EMBLÉE, bien étudiée par Trélat et Demoulin est une ostéite avec hyperostose périphérique par formation exubérante d'un os périostique, tandis que l'os médullaire peut être atteint de nécrose. Le diagnostic est parfois difficile avec l'ostéosarcome, les ostéites syphilitiques ou tuberculeuses.

II. **Formes suivant la localisation**. — Il y a, suivant le siège du foyer osseux, des types cliniques très différents. C'est ainsi que l'on distingue des ostéomyélites diaphysaires, diaépiphysaires, bipolaires d'Ollier, des ostéomyélites à foyers successifs.

L'ostéomyélite du crâne est rare. Le pus peut se collecter sur les deux tables de l'os. L'abcès superficiel est facile à reconnaître, l'abcès profond simule un abcès du cerveau, s'accompagne de réaction méningée et se termine par la mort.

L'ostéomyélite des mâchoires est souvent consécutive à une carie

dentaire et se confond facilement avec l'adéno phlegmon sous-maxillaire.

L'OSTÉOMYÉLITE DU STERNUM, de pronostic sévère, est exceptionnelle, celle des CÔTES, souvent éberthienne, est au contraire essentiellement curable.

L'ostéomyélite rachidienne peut frapper l'arc postérieur et déterminer un abcès qui fuse entre les muscles spinaux ; plus rarement le corps vertébral est atteint, ce qui peut déterminer une compression médullaire par disjonction épiphysaire, ostéite raréfiante, thrombose.

L'ostéomyélite du bassin frappe chez l'enfant le cartilage acétabulaire donnant lieu à des signes d'arthrite aiguë avec quelquefois même réaction péritonéale ; chez l'adulte les bords de l'os sont plus fréquemment atteints : lésions de l'ischion avec fusée sous le grand fessier, de la côte vers la fosse externe, du pubis vers les adducteurs.

L'ostéomyélite des os courts est rare ; elle frappe la rotule, le calcanéum, les phalanges où on constate le *panaris ostéomyélitique.* Souvent, dans ces cas, les articulations de voisinage sont prises et il peut y avoir de rares nécroses étendues qui aggravent le pronostic.

III. **Formes étiologiques.** — La variété qui a servi à la description est la forme connue à *staphylocoques.* Les autres variétés microbiennes ont certaines particularités cliniques qui leur donnent une physionomie propre et que nous allons résumer rapidement.

Les ostéomyélites à streptocoques ont une évolution d'ailleurs plus rapide : la fièvre est plus irrégulière, il n'y a pas souvent d'empâtement, mais une poussée angioleucitique, qui se traduit par une rougeur diffuse, érysipélateuse, des traînées de lymphangite tronculaire, de l'engorgement ganglionnaire.

Les ostéomyélites à pneumocoques sont rarement primitives ; elles succèdent d'habitude à une pneumonie, elles se traduisent par l'intensité du tableau clinique. Le pus est vert, crémeux, bien lié. Ordinairement sous-périostique, l'abcès se collecte en quelques jours. La guérison se fait sans séquestres, mais il y a des complications articulaires.

Les ostéomyélites à bacille d'Eberth sont très fréquentes; elles surviennent aussi bien à la suite d'une fièvre typhoïde légère que d'une fièvre typhoïde grave et se montrent aussi bien au début qu'au décours de la maladie. Elles ne sont pas toujours unimicrobiennes ; il peut y avoir des associations du bacille d'Eberth avec le staphylocoque, le streptocoque, etc.

Elles peuvent être aiguës ou avoir une évolution lente et chronique.

Les ostéomyélites blennorrhagiques aiguës sont rares : la blennorrhagie donne lieu surtout à des périostites, à des ostéopériostites, avec hyperostoses et exostoses calcanéennes.

Toutes les maladies infectieuses peuvent être à l'origine d'une ostéomyélite : variole, scarlatine, rougeole et même paludisme, mélitococcies ou suppurations pulmonaires prolongées. Il est important dans chacune de ces formes d'identifier le microbe pathogène, sa constatation pouvant donner lieu à des indications importantes pour le traitement vaccinothérapique.

IV. **Formes selon l'âge**. — L'ostéomyélite du *nourrisson* est généralement staphylococcique par contagion maternelle, sa gravité immédiate est grande mais les suites en sont bénignes. L'ostéo-myélite du *vieillard* est exceptionnelle; elle revêt la forme prolongée ou chronique d'emblée.

Diagnostic.

Dans les formes aiguës communes le diagnostic se pose dans deux conditions.

1° **Il s'agit d'un état infectieux général sans signe de localisation**. C'est alors que le diagnostic différentiel est difficile avec la *fièvre typhoïde*, la *grippe*, une *endocardite aiguë*, une *fièvre éruptive* et même, s'il y a des convulsions, avec *une méningite*.

Les éléments du diagnostic doivent alors être recherchés dans un examen systématique des différents appareils : pharynx, rate, poumon, peau doivent être examinés avec soin. S'il y a le moindre doute sur l'existence d'une infection osseuse, les zones juxta-épiphysaires doivent être explorées avec le plus grand soin Les moyens de laboratoire, sérodiagnostic, hémoculture seront mis en action ; mais le plus souvent, quand leur résultat sera connu, la localisation osseuse se sera révélée par des signes subjectifs.

2° **Les signes de localisation inflammatoire ont apparu**. — Il faut alors faire le diagnostic avec les divers *rhumatismes, articulaire aigu, blennorrhagique ou pseudo-infectieux*. Lorsque le processus infectieux se localise à l'os et non à l'articulation, le diagnostic est facile par un examen méthodique de la douleur à la pression des régions juxta-épiphysaires. Il n'en est plus de même lorsqu'il y a arthrite purulente concomitante.

On ne confondra point une ostéomyélite avec un *hygroma* simple en voie de suppuration, en raison de la différence du siège des accidents.

La *lymphangite* fait son apparition à la suite d'une excoriation cutanée ou d'une plaie; la rougeur suit le trajet des vaisseaux lymphatiques et s'accompagne d'adénopathie ganglionnaire. Quant au *phlegmon diffus* avec phénomènes généraux et locaux, ses accidents ressemblent beaucoup plus à ceux de l'ostéomyélite, mais la douleur ne siège pas franchement au niveau du bulbe osseux et la porte d'entrée est souvent visible.

La *phlébite* se reconnaît à sa localisation, à son œdème spécial d'origine circulatoire non phlegmoneux.

Il est inutile d'insister sur la facilité du diagnostic chez les jeunes enfants avec la *pseudo-paralysie syphilitique de Parot*, qui ne se traduit point par des phénomènes infectieux et la *maladie de Barlow*, qui survient chez des jeunes enfants rachitiques à passé gastro-intestinal et qui ont des hématomes.

Dans les cas où l'ostéomyélite a des allures plus silencieuses, subaiguës ou chroniques, il faut la différencier de l'*ostéosarcome*, à début progressif douloureux, avec hypertrophie osseuse en masse et où la ponction fait sourdre du sang ; de l'*ostéite tuberculeuse* à évolution plus froide chez un sujet ayant des antécédents ou porteur de lésions pulmonaires et ganglionnaires.

L'ostéite syphilitique tertiaire frappe surtout la diaphyse osseuse ; outre la recherche des antécédents et des commémoratifs, la réaction de Wassermann rendra de grands services, et, dans les cas douteux, il ne faut pas hésiter à avoir recours à l'épreuve du traitement.

Il nous semble inutile de discuter le diagnostic avec la *sporotrichose* et l'*actinomycose*, qui sont vraiment des cas exceptionnels.

Enfin il ne faut point hésiter à avoir recours, dans les cas où l'on soupçonne l'ostéomyélite, d'avoir recours, au radiodiagnostic.

Le radiodiagnostic. — Dans l'ostéomyélite aiguë au début, il n'y a souvent aucune image radiologique spéciale, mais l'on peut constater une légère décalcification de la diaphyse dans la région juxta-épiphysaire, parfois un élargissement de l'espace clair épiphysaire attribuable au décollement de l'épiphyse par le pus collecté.

Lorsque le périoste réagit, un manchon de tissu nouveau, irrégulièrement dense, finement réticulé, en dentelle, parfois festonné, entoure la diaphyse et prend progressivement une extension assez importante pour doubler le diamètre de l'os.

La couche corticale de l'os s'épaissit en même temps et forme un

bourrelet qui progresse vers la cavité médullaire et la rétrécit. La densité du tissu osseux est irrégulière ; des séquestres apparaissent sous l'aspect d'îlots opaques à bords déchiquetés, entourés d'un large liséré plus clair ; des trajets fistuleux aboutissent au voisinage des séquestres et cette inégalité de structure donne à l'os une apparence

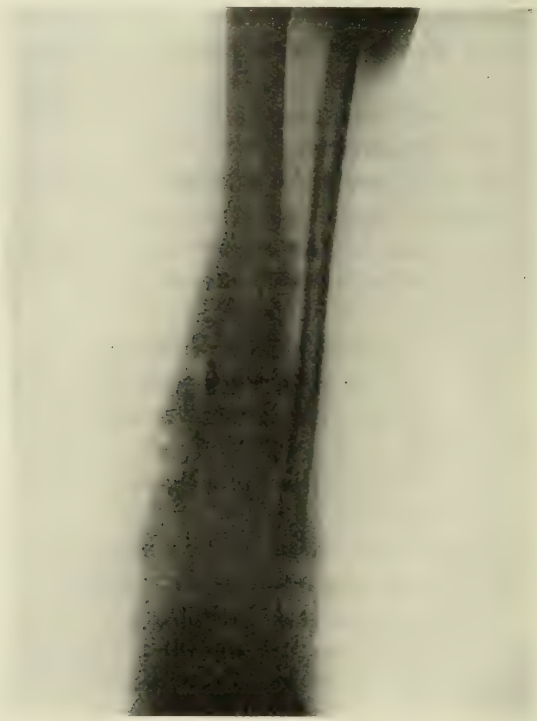


Fig. 29. — Ostéomyélite du tibia. (Radiographie du Dr Darbois.)

fragile, et de fait, on peut y discerner souvent le trait en zig-zag d'une fracture spontanée.

L'infiltration calcaire du bourrelet périphérique de périostite ossifiante, augmente progressivement, de sorte que finalement la diaphyse est entourée, frangée d'une coque irrégulière ayant la densité de l'os.

Dans la forme chronique, la persistance du processus est attestée par l'apparition à des intervalles éloignés d'un bourgeonnement nouveau du périoste, soit au niveau de lésions anciennes, soit dans leur voisinage, soit plus souvent sur un autre segment du squelette. Pendant des années la lésion initiale est susceptible d'envoyer en quelque

sorte des colonies qui réalisent en petit un processus analogue à celui décrit plus haut. Ces poussées sont en général bénignes et ne se traduisent que par un épaississement localisé ou un bourgeonnement verruqueux du périoste au voisinage de l'épiphyse ; mais elles peuvent être l'origine d'une suppuration à grand fracas, réalisant radiologiquement l'aspect décrit au début.

Traitement médical des ostéomyélites.

Le traitement des ostéomyélites était jusqu'à ces dernières années purement chirurgical ; l'acte opératoire seul était capable de libérer le foyer (incision simple du périoste, trépanation du canal médullaire). Les chirurgiens eux-mêmes ont montré l'intérêt qu'il pouvait y avoir à y associer des traitements adjuvants dont le but est d'aider l'organisme dans le fonctionnement de ses défenses, l'ostéomyélite étant une infection générale. Deux méthodes ont été préconisées : 1° l'abcès de fixation ; 2° la vaccinothérapie.

L'abcès de fixation, préconisé par Vignard (de Lyon) et Lamourette dans l'ostéomyélite staphylococcique, est provoqué suivant la méthode classique indiquée par Fochier par l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de deux ou trois centimètres cubes d'essence de térébenthine. Il y a pour Vignard intérêt, lorsque les signes de localisation sont plus ou moins nets, à avoir recours à la fixation précoce du microorganisme par ce procédé, qui met en jeu les réactions humorales.

La vaccinothérapie a été employée dans deux variétés d'ostéomyélite, jusqu'à ce jour l'ostéomyélite à staphylocoques et l'ostéomyélite typhique. *Dans l'ostéomyélite à staphylocoques* (Grégoire, Broca, Chevrier, etc.) on a employé des stock-vaccins préparés avec des staphylocoques d'infections osseuses. Cette méthode trouverait son indication dans les formes où les phénomènes locaux l'emportent sur les phénomènes généraux (Grégoire). Broca n'hésite pas à l'employer dans les formes septicémiques. Sans *aucune action chirurgicale*, l'amélioration apparaît, dans les cas favorables, à la suite de la première injection; l'état général s'améliore, l'appétit et le sommeil reviennent, le facies n'est plus tiré et douloureux, la température en 5 à 6 jours arrive à la normale. Plus lentes à se produire sont les modifications de l'état local: diminution de la douleur spontanée puis provoquée, diminution de l'empâtement et de l'œdème. Dans certains cas, il y a résolution complète et restitution ad integrum, dans d'autres guérisons avec hyperostose. C'est vers le 15e et vers le 30e jour que la douleur disparaît. Dans cer-

tains cas il y a formation d'un abcès, qui peut se résorber spontanément ou être ponctionné au trocart de Potain.

Récemment au congrès de Strasbourg (1921) Grégoire a précisé dans son rapport la technique et les résultats de la vaccinothérapie; il est partisan des injections progressives pendant 2 ou 3 mois, à raison d'une injection par semaine après guérison : l'in ection peut être sous-cutanée ou intra-musculaire. Il écarte la méthode des injections massives de Delbet qui injecte plusieurs milliards de corps microbiens à la fois. La vaccination donne les meilleurs résultats dans les cas aigus et subaigus à l'encontre des formes septiques. Le vaccin seul peut être employé dans les cas où l'état général n'est pas profondément atteint; il y a des cas où il faut trépaner et vacciner, ce sont ceux où il existe des séquestres. La plupart des chirurgiens avec Mouchet, Bérard, se montrent partisans de la vaccinothérapie seule ou combinée au traitement sanglant.

Dans l'ostéomyélite typhique P.-Émile Weil a obtenu des résultats non moins encourageants ; il injecte des doses de 1/4 de centimètre cube, de 1/2, de 3/4 puis d'un centimètre cube de vaccin antityphique. La vaccinothérapie a donné des résultats curatifs dans des ostéites datant de 2 ans. Robineau s'est servi de vaccin huileux de Le Moignic. L'association du traitement chirurgical et du traitement médical est des plus satisfaisantes. La vaccinothérapie, en dehors de son action curative immédiate, met à l'abri des récidives. Au point de vue prophylactique, son emploi est non moins intéressant.

SPONDYLITES ET SPONDYLOSES.

Généralités et division. — De toutes les affections localisées du système osseux, les lésions vertébrales sont celles qui méritent le plus d'attention. Elles tirent leur importance du rôle de soutien de la colonne vertébrale, de la complexité de ses éléments (vertèbres, disques intervertébraux, ligaments), enfin et surtout de son rôle de protection vis-à-vis de la moelle et des racines rachidiennes. Pendant longtemps on n'a décrit que le mal de Pott, la syphilis, le cancer vertébral. Les travaux récents sur les spondylites, les spondyloses, les « dos courbés de guerre » ont montré que la pathologie vertébrale devait être mieux connue aussi bien au point de vue symptomatologique qu'au point de vue médico-légal. Cette évolution de la pathologie vertébrale est due à ce que les progrès de la technique radiographique ont permis de reconnaître toute une série d'affec-

tions jusqu'ici insoupçonnées, donnant lieu à des symptômes cliniques attribués à une tout autre cause.

Les lésions vertébrales (mal de Pott, cancer et syphilis exceptés) se présentent sous trois types :

1° *Les spondylites infectieuses aiguës ;*

2° *Les spondylites chroniques ;*

3° *Les spondyloses.*

SPONDYLITES INFECTIEUSES AIGUËS

Définition. — Il importe de limiter le mot de spondylite qui désigne étymologiquement toute inflammation vertébrale. Il convient de désigner avec Ardin-Delteil sous le nom de spondylite infectieuse un syndrome caractérisé anatomiquement par un ensemble de lésions inflammatoires d'origine infectieuse portant sur la vertèbre et les tissus périvertébraux (disques cartilagineux, trousseaux fibreux, ligaments), cliniquement par un syndrome douloureux méningo-radiculaire ou radiculaire dû à une irritation des paires rachidiennes au niveau des vertèbres.

Longtemps méconnue en France, la spondylite typhique, qui a servi de type à la plupart des descriptions, a été signalée par Gibney de New-York (*typhoid spine*), étudiée ensuite par Quincke Osler. Les principaux travaux en français sur le sujet sont dus à Cheinisse, Labeyrie, Lance, Mouchet, Ardin-Delteil, Raymond et Coudray, Weissenbach et résumés dans la thèse de Bouhoure.

Étiologie. — La spondylite infectieuse peut se rencontrer, en dehors des affections éberthiennes : parmi les affections générales qui la déterminent, il faut citer la *scarlatine*, la *rougeole*, la *dengue*, la *pneumonie*, les *injections purulentes de la plèvre ;* on l'a vu survenir consécutivement à une infection locale : *panaris*, *blennorrhagie*, *infection utérine*.

Dans la fièvre typhoïde sa fréquence la plus grande est entre 22 et 35 ans ; elle est exceptionnelle au-dessous de 10 ans et au-dessus de 40 ans. La gravité de la maladie n'a aucun rapport avec l'intensité de la maladie causale ; la complication apparaît aussi bien au cours des formes légères que des formes graves.

Symptômes. — La spondylite, dans la fièvre typhoïde, qui a servi de type à la description initiale, se localise de préférence à la région lombaire, exceptionnellement à la région cervicale.

Elle se montre en général à deux phases de la maladie.

1° *Précoce*, elle survient dans le cours ou dans la convalescence de l'affection et le lien entre l'infection causale et la localisation vertébrale est nettement établi. Tout à fait rares sont les cas où les phénomènes osseux précèdent l'apparition des symptômes typhiques.

2° *Tardive*, elle est plutôt une séquelle dont la cause peut être méconnue. Le malade est entré en convalescence, il a repris son existence normale. A la suite d'un effort ou d'un traumatisme léger, en apparence tout au moins, la maladie débute.

Quelle qu'en soit la cause, le début a lieu : 1° soit par une sensation de fatigue, bientôt suivie de douleurs violentes ; 2° soit par une douleur atteignant d'emblée une acuité extrême, avec maximum au niveau de plusieurs vertèbres, avec irradiations vers l'abdomen ou le membre inférieur. La fièvre apparaît.

La maladie une fois constituée les symptômes sont les suivants :

1° La douleur ;

2° Les signes méningo-radiculaires ;

3° Les signes ostéarticulaires rachidiens ;

4° Les signes généraux.

1° *Les douleurs* siègent en général au niveau de la localisation ostéo-articulaire et ligamenteuse ; elles sont d'une violence inouïe, continues, avec des paroxysmes, exacerbées par le moindre changement de position ou par le moindre choc ; elles sont médianes, réveillées par la percussion ou la pression des vertèbres *(douleurs ostéocopes)*, d'autres fois latérales révélées par une douleur exquise au niveau des articulations vertébrales (douleurs articulaires). Elles ne cèdent à aucun analgésique, à aucun révulsif et sont telles que tout examen clinique devient impossible.

2° *Les signes méningo-radiculaires* sont multiples : les douleurs irradiées trahissent l'irritation des racines. En raison du siège lombaire habituel de la spondylite, ce sont des douleurs basses siégeant dans la partie inférieure du thorax en ceinture ou en hémithorax, ou se propageant le long des branches collatérales du plexus lombaire et irradiant à l'hypogastre, à la région inguinale et aux organes génitaux. Aux membres inférieurs, elles sont du type radiculalgique, cheminant le long du trajet des nerfs sciatique et crural, sans qu'il y ait de la douleur à la pression des troncs nerveux. La recherche du signe de Lasègue donne des résultats contradictoires.

A ces phénomènes algiques s'associent des troubles objectifs essentiellement variables. Les troubles sensitifs consistent en la présence de zones d'hyperesthésie cutanée à topographie radiculaire, en hypoes-

thésie et en paresthésie. Les réflexes sont variables. ; le plus souvent cependant il y a exagération des réflexes rotuliens et achilléens, quelquefois avec clonus du pied, mais sans signe de Babinski. Les troubles des sphincters sont exceptionnels ; ils coïncident alors avec une abolition des réflexes rotuliens.

Les troubles moteurs sont rares ; ce sont des parésies uni ou bilatérales, des réactions d'ordre spasmodique : secousses musculaires, crampes ; les troubles trophiques se manifestent par des atrophies partielles, limitées à un groupe musculaire, comme les fessiers et le quadriceps.

Si les troubles nerveux en général sont d'origine radiculaire, il ne faut point oublier cependant que certains sont la conséquence d'une irritation méningée,qui se traduit d'ailleurs cliniquement par le signe de Kernig et de la raideur de la nuque, physiologiquement par des modifications du liquide rachidien. L'hypertension avec albuminose et même réaction leucocytaire est alors constatée si l'on pratique une ponction lombaire.

3° *Les signes ostéo-articulaires* sont multiples. L'examen de la région permet de faire une première constatation : c'est un certain degré de *gonflement* ou *d'empâtement des parties molles* sans changement de la peau. Fréquente, et pour ainsi dire constante, est la *contracture des muscles des gouttières vertébrales*, qui sont tendus, durs et résistants, immobilisant la partie vertébrale atteinte dans une attitude soudée, au point de ne permettre aucun mouvement antéro-postérieur ou latéral. Cette contracture peut gagner les muscles de l'abdomen et donner à celui-ci l'aspect du ventre en bateau. Quand le malade veut se mettre debout, il est obligé pour éviter l'augmentation des sensations douloureuses, de prendre un point d'appui sur ses genoux, en maintenant sa colonne vertébrale dans une raideur figée. Souvent la contracture est plus marquée d'un côté ; c'est elle d'ailleurs qui est le principal facteur de la rigidité vertébrale.

Les *déviations vertébrales* sont à peu près constantes. Elles sont dues à des lésions osseuses ou discales. La déviation peut être antéro-postérieure ; elle se fait, dans son degré le plus accentué, dans le sens d'une gibbosité formée par une courbure à convexité postérieure. La lordose est parfois telle que sa saillie antérieure donne l'impression d'une tumeur abdominale.

Les déviations latérales (scoliose) sont moins accentuées ; elles s'accompagnent de courbures de compensation de la partie supérieure du rachis ; elles sont souvent temporaires.

La *recherche des points douloureux à la pression ou à la percussion*

doit compléter l'examen clinique. Que l'on explore les apophyses épineuses à l'aide de pressions méthodiques, que l'on préfère la percussion avec le marteau à réflexes, on reconnaîtra l'existence de points douloureux précis, limités, de siège toujours identique. Quelquefois la douleur prédomine au niveau des apophyses transverses. Exceptionnellement, il est possible, malgré la contracture, de palper les corps vertébraux à travers la paroi abdominale et de réveiller une douleur à leur niveau.

La méthode indirecte consistant à chercher la région douloureuse, en faisant une pression brusque sur les épaules ou en frappant fortement le talon peut être employée avec fruit pour la détermination du siège de la lésion.

L'*examen radiographique* est indispensable pour compléter et préciser les données cliniques. Sur les images radiographiques, la lésion la plus fréquente est l'altération du disque intervertébral, qui est caractérisée par le remplacement de la tache claire normale par une tache sombre d'une opacité égale ou supérieure à celle du corps vertébral. Sur certains clichés, vertèbres et disques se fondent en une masse unique, sur d'autres l'intervalle séparant les corps vertébraux a diminué et il y a une incurvation du rachis. Les lésions des tissus périvertébraux sont plus rares ; une opacité à contours imprécis, qui correspond à une gangue entourant les corps vertébraux, apparaît sur l'image. Les corps vertébraux ont un aspect voisin de la normale ; il y a plutôt densification que raréfaction du tissu.

4° Quant aux *symptômes généraux*, le plus important est la fièvre ; l'élévation thermique, survenue brusquement, persiste pendant quelques jours. L'état général est bon, sauf dans les formes où les douleurs violentes et répétées amènent une insomnie persistante et une dépression physique.

Évolution et pronostic. — L'évolution est variable; souvent après un début brutal et une allure aiguë, qui se maintient pendant quelques jours, le processus devient insidieux; il semble sommeiller et ne rappelle son existence que par quelques douleurs sourdes. Inversement après une période torpide plus ou moins prolongée, une symptomatologie bruyante éclate. Dans d'autres circonstances, la maladie évolue par bonds: une période d'accès est suivie d'une période de somnolence ; les poussées peuvent être tellement éloignées qu'il y a véritablement une *spondylite à rechutes.*

Le pronostic des formes méningo-radiculaires avec lésions osseuses minimes est meilleur que celui des formes à prédominance osseuse

juxta-osseuse et péri-osseuse. Les signes méningés (signe de Kernig, raideur de la nuque, inégalité pupillaire) disparaissent sans laisser de trace. Dans les formes osseuses, la rigidité s'atténue lentement au bout de plusieurs mois et même d'un an ; elle peut être permanente lorsqu'il se forme une synostose vertébrale : la spondylite s'est alors muée en spondylose. Dans les formes suppuratives il s'agit souvent d'ostéomyélite vertébrale plutôt que de spondylite proprement dite.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les connaissances anatomo-pathologiques que l'on possède sur la nature de la lésion sont dues exclusivement à la radiographie, en raison de la rareté des autopsies. Dans les spondylites infectieuses de quelque origine qu'elles soient, le primum movens est la localisation vertébrale et la localisation méningée n'est que secondaire. L'infection se fait par la moelle osseuse, dans laquelle, au cours des états septicémiques, se localisent les agents de la maladie; c'est au niveau de la couche médullaire sous-périostée que l'inflammation est à son maximum. Quoique cliniquement la spondylite soit distincte de l'ostéomyélite vertébrale, terme appliqué aux processus osseux aigus ou suraigus, elle n'en diffère guère anatomo-pathologiquement que par une moindre intensité des lésions ; d'ailleurs on peut, dans les ostéopériostites typhiques, trouver tous les degrés : depuis l'inflammation à évolution froide jusqu'à l'inflammation suraiguë.

Pourquoi la région lombaire est-elle le siège de prédilection de la spondylite ? Le fait est-il dû à la pression continuelle exercée sur la colonne lombaire qui la rend plus sensible aux traumatismes ? Est-ce parce que le tissu spongieux des vertèbres qui la composent est plus riche et offre ainsi un terrain propice aux germes infectieux ? Les recherches de Frœnkel ont montré, dans 10 cas d'infection éberthienne, la présence des bacilles au niveau des corps spongieux vertébraux ; mais ceux-ci étaient nettement plus nombreux dans la région lombaire. C'est sans doute à cette particularité qu'il faut attribuer la fréquence de cette localisation basse du processus.

Diagnostic. — La spondylite, lorsqu'elle apparaît au cours ou au décours d'une maladie infectieuse, le plus souvent d'une fièvre typhoïde, est facile à reconnaître; il n'en est plus de même lorsque les antécédents font défaut et que le lien à établir entre les accidents osseux et l'infection causale échappe.

Elle peut alors être confondue avec une série d'algies : *lumbago, névralgies intercostales ou lombo-abdominales ;* erreur en général facile

à éviter si l'on se livre à la recherche minutieuse des points douloureux et si l'on pratique, dans le cas de doute, une radiographie. *La névralgie sciatique tronculaire* a pour caractéristique, outre les points douloureux classiques de Valleix, le signe de Lasègue, la scolise en général homologue. Quand la sciatique radiculaire accompagne la spondylite, le radiodiagnostic s'impose. Il y a lieu de se demander si un certain nombre de névrites sciatiques considérées comme d'origine toxi-infectieuse ne relèvent point d'une spondylite atténuée ou latente.

Le *psoïtis* donne lieu à une attitude très différente de celle des infections vertébrales : la cuisse est fortement fléchie sur le bassin en position de rotation externe, ce qui est dû à la contracture du psoas.

Dans l'*arthrite coxo-fémorale*, l'attitude de la cuisse en rotation interne, la recherche de la douleur nettement articulaire feront éviter toute erreur. Dans l'*arthrite sacro-iliaque* la pression exercée sur les crêtes iliaques en essayant de les rapprocher de la ligne médiane réveille la douleur ; au palper et au toucher rectal celle-ci suit nettement le siège de l'interligne.

Quand les *phénomènes méningés dominent*, le diagnostic avec une méningomyélite post-infectieuse est beaucoup plus ardu ; il faut alors avoir recours à la ponction lombaire, qui, dans les cas de lésion osseuse démontre l'absence de lymphocytose rachidienne, alors même que l'examen chimique décèle une augmentation du taux de l'albumine.

Dans les *spondylites où le processus ostéo-articulaire* passe au premier plan, la notion étiologique est d'un grand secours. Dans certains cas la constatation de manifestations polyarticulaires dans le rhumatisme franc généralisé et même dans un pseudo-rhumatisme infectieux, permet d'éliminer d'autant plus facilement la spondylite que la localisation cervicale est plus fréquente dans ces infections.

Le *mal de Pott* au début est la maladie la plus fréquemment confondue avec la spondylite infectieuse. L'étude des antécédents, les renseignements fournis par l'état de santé actuel et antérieur du sujet, la lenteur du début, la coexistence de lésions bacillaires du poumon ou d'autres organes seront d'un précieux secours pour faire pencher le diagnostic vers le mal de Pott.

L'ostéomyélite vertébrale débute à grands fracas, avec frissons, fièvre élevée ; la localisation est franchement vertébrale, les signes généraux sont très marqués. La marche rapide et la gravité font disparaître les hésitations.

Traitement. — Les médications analgésiques ou hypnotiques, la

révulsion ou les applications locales sont en général inefficaces contre les douleurs de la spondylite. Le seul traitement efficace est l'immobilisation immédiate soit avec extension continue, soit dans un corset plâtré. Dans les cas bénins, le décubitus horizontal peut être suffisant. Dans les formes méningo-radiculaires la ponction lombaire amène un soulagement des douleurs. La médication causale rationnelle est la vaccinothérapie applicable aussi bien dans le cas de spondylite typhique que dans celui de spondylite blennorrhagique. La période aiguë passée, le processus articulaire éteint, les agents physiques : massage, gymnastique, devront être activement mis en œuvre pour redonner à la colonne vertébrale sa flexibilité première.

LES SPONDYLITES CHRONIQUES

LES LOMBARTHRIES. DIAGNOSTIC AVEC LES CAMPTOCORMIES

Les spondylites chroniques sont en général sous l'influence du rhumatisme ; la localisation vertébrale est exclusive et les autres articulations sont épargnées. Les spondylites chroniques sont distinctes des spondyloses, dont elles se différencient par les deux caractères essentiels de l'absence de progressivité et la curabilité ; ce qui d'ailleurs n'en empêche point la parenté nosographique. La spondylite peut siéger sur toutes les régions de la colonne vertébrale.

Le type de cette variété le plus fréquent est la *lombarthrie* bien décrite par Léri. Elle s'observe chez des sujets relativement jeunes de 20 à 40 ans ; elle fut assez fréquente pendant la guerre et a pu être confondue avec les camptocormies.

Sur les *images radiographiques*, ses traits essentiels sont : 1° l'aspect cannelé des corps vertébraux élargis à leur face supérieure et inférieure, rétrécis à leur partie moyenne, ce qui leur donne *un aspect en diabolo* (Léri), dû à des couronnes ostéophytiques ; 2° les déformations des apophyses épineuses dont les extrémités inférieures ou supérieures se recourbent en une sorte de bec de perroquet saillant, dû à des zones de néocalcification ; 3° l'existence d'ostéite raréfiante avec décalcification et ostéoporose. Les productions ostéophytiques peuvent amener des soudures vertébrales.

Le *début* se fait par des symptômes douloureux : algies violentes, continues et paroxystiques de la région lombo-sacrée des fesses ou des cuisses.

L'*attitude* est variable ; habituellement les malades, lorsqu'ils se tiennent debout, ont le corps penché en avant, les genoux fléchis, de

façon à ce que le tronc fasse avec les cuisses un angle de 170 à 140 degrés; il y a en général un certain degré de cyphose dorsale ou dorso-lombaire. Quand il y a déviation latérale, la scoliose est homologue par rapport à la région douloureuse.

A l'examen il est rare de constater un empâtement de la région lombaire, celle-ci est légèrement effacée ou un peu cyphotique ; les

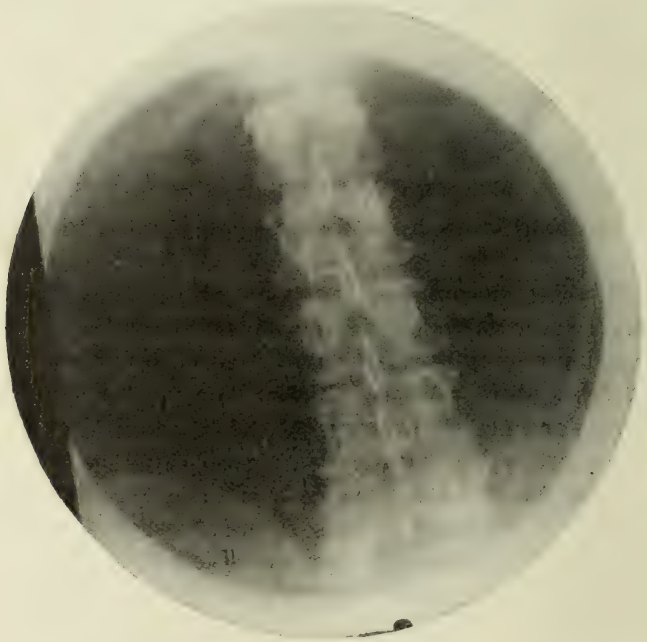


Fig. 30. — Spondylite chronique. (Radiographie du Dr Gastaud.)

apophyses des vertèbres lombaires et quelquefois de la douzième dorsale sont douloureuses. Si l'on fait pencher le malade en avant, la mobilité active de la colonne vertébrale est un peu réduite. La saillie de la ligne épineuse s'accentue et celle-ci apparaît comme ondulée au lieu d'être régulièrement courbe, la colonne dorsale étant séparée de la colonne lombaire par une dépression. Par contre, la mobilité passive de la colonne vertébrale est parfaitement conservée, les sujets peuvent s'allonger entièrement ; la position ventrale est douloureuse, mais l'extension vertébrale se produit. Les mouvements de latéralité sont pénibles. Le trait le plus saillant de l'histoire clinique de la lombarthrie,

et qui la différencie nettement des spondyloses, est sa régressivité. Après plusieurs poussées successives,qui peuvent durer jusqu'à 10 mois, un an, les douleurs disparaissent, la maladie guérit sous l'influence d'un traitement par le salicylate de soude avec l'immobilisation.

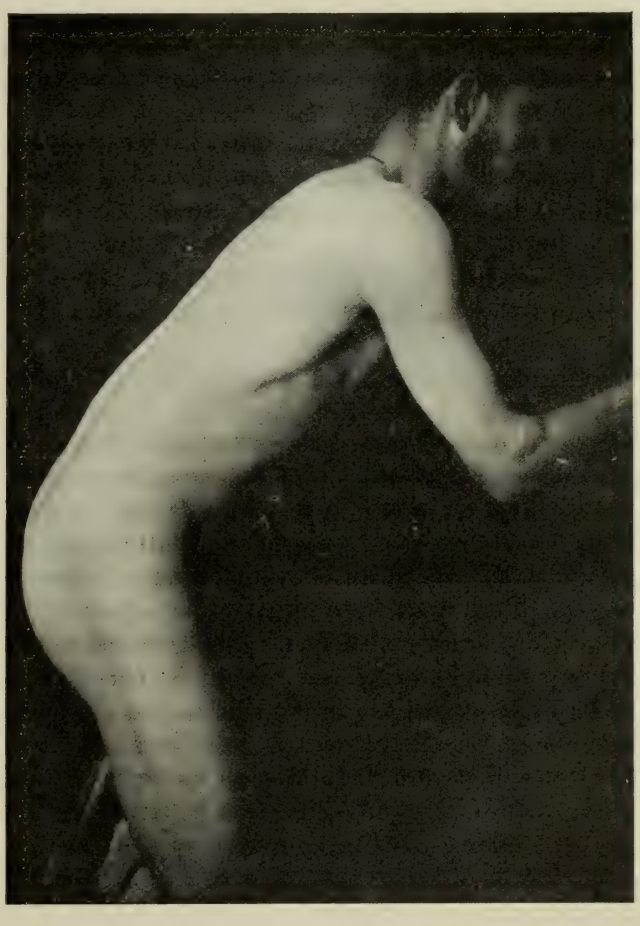


Fig. 31. — Camptocormie.

Peut-être constitue-t-elle une forme atténuée de l'infection rhumatismale dont la manifestation la plus grave est le rhumatisme ostéophytique.

Diagnostic. — Les camptocormies. — L'affection à laquelle res-

semble le plus la lombarthrie est le syndrome rencontré pendant la guerre auquel on a donné les noms de *camptocormie* (Souques), *camptorachis* (Laignel-Lavastine), de *dos courbé névropathique*, etc. Ses caractéristiques morphologiques sont celles résumées par Souques.

1° Au niveau des lombes: *a)* atténuation ou disparition du sillon lombaire médian : *b)* contraction visible et perceptible au toucher des muscles spinaux qui bordent ce sillon; *c)* disparition des fossettes latérales qui sont remplacées par la saillie des épines iliaques postérieures; *d)* allongement et aplatissement de la région lombaire ;

2° Au niveau du dos: *a)* l'accentuation de la convexité de l'épine dorsale ; *b)* la diminution des masses musculaires ;

3° Au niveau du ventre : *a)* la production d'un ou plusieurs plis transversaux au niveau ou au-dessous de l'ombilic ; *b)* l'accentuation du pli semi-circulaire de l'abdomen, du pli sus-pubien et du pli des aines ; *c)* la saillie du bas-ventre et la diminution de hauteur du ventre ;

4° Au niveau des fesses l'aplatissement et l'élargissement des fesses.

Ce syndrome est facile à reconnaître de la lombarthrie ; il comprend trois variétés de faits : 1° ceux où la radiographie montre une lésion traumatique certaine de la région lombaire (lésion osseuse, méningée, hématomyélie, névrite, etc.); 2° ceux où la déviation est d'ordre réflexe, suivant la définition de Babinski et Froment, où les lésions sont extrêmement ténues, d'ordre commotionnel et émotionnel ; 3° ceux où le syndrome est d'origine émotionnelle sans trace de lésion organique perceptible. La camptocormie a été rencontrée, chez les soldats, dans des conditions diverses, à la suite d'éboulements, de compression, de traumatisme avec ou sans présence de corps étrangers péri ou juxta-vertébraux. Dans des cas rares elle a pu survenir à la suite d'une spondylite infectieuse chez un sujet névropathe.

SPONDYLOSES

Définition et division. — Les spondyloses sont « les affections ankylosantes du rachis ». Elles sont générales ou partielles; elles sont le plus souvent d'origine osseuse; les ankyloses d'origine fibreuse sont mal connues.

Les spondyloses peuvent être la conséquence d'un traumatisme ; elles appartiennent alors au domaine chirurgical, et l'une des entités les mieux connues est la maladie de Kummel-Verneuil. Spontanées,

elles reconnaissent une origine diathésique, rhumatismale ou infectieuse. Cette classification n'est peut-être que provisoire ; mais elle permet d'étudier méthodiquement les variétés connues à l'époque actuelle.

I. — Spondyloses diathésiques ou rhumatismales.

Elles comprennent :

1° *Le rhumatisme vertébral ostéophytique* (formes généralisées et localisées) ;

2° *La spondylose rhumatismale ;*

3° *La spondylose olomélique ou synarthrophyse ;*

4° *La goutte vertébrale ;*

5° *La spondylose fibreuse.*

Rhumatisme vertébral ostéophytique.

Le rhumatisme vertébral ostéophytique (J. Teissier, F. Regnault, etc.) est une forme qui survient en général chez des sujets âgés sans prédilection marquée pour un sexe plutôt que pour l'autre.

La *lésion caractéristique* consiste en l'apparition le long de l'axe vertébral de néoformations osseuses se produisant sans aucun ordre. Le processus ostéophytique atteint toutes ses parties constitutives, les corps vertébraux sont sur toutes leurs faces le siège de saillies qui en augmentent les dimensions. Les apophyses épineuses, transverses, les lames vertébrales se recouvrent de productions nouvelles qui en augmentent les dimensions et en modifient la forme. Les trous de conjugaison n'échappent pas à cet envahissement, de sorte que les racines peuvent être comprimées dans leur trajet osseux et au niveau des orifices de sortie des canaux dans lesquels elles cheminent. Les disques intervertébraux sont plus ou moins ossifiés. Le grand surtout ligamenteux commun antérieur peut être envahi par le processus calcificateur et prendre l'aspect d'un cordon moniliforme. C'est une *ostéopathie non systématisée.*

Forme généralisée. — Cliniquement, cette forme apparaît après une période plus ou moins longue de rhumatisme ayant atteint les petites extrémités mains, et pieds, et respectant les grosses articulations. Son début a lieu par des douleurs plus ou moins diffuses, parfois localisées à certains segments, siégeant, soit au niveau de la colonne

elle-même, soit de caractère névralgique dues à la compression des nerfs dans les trous de conjugaison et ayant un siège en rapport avec la région primitivement atteinte.

A cette phase douloureuse succède une phase d'ankylose ; même quand celle-ci est constituée, les douleurs persistent. Il en résulte des attitudes vicieuses: la colonne est figée dans une rigidité absolue, soit en incurvation, soit en procurvation. Le thorax est également le siège de déformations. A la palpation on peut sentir et localiser les productions ostéophytiques. La radiographie donne des images variables suivant l'importance des lésions ; mais ce qu'il faut retenir, c'est que les disques intervertébraux sont en général plus transparents que les corps. L'évolution est lente et se fait par poussées.

Formes localisées. — Elles tirent leur symptomatologie particulière des syndromes nerveux spéciaux qui résultent du siège de la maladie.

Dans la *forme cervicale* (Leyden),qui débute par de violentes douleurs au niveau du cou et qui donne lieu à une gêne des mouvements de la tête, la prolifération ostéophytique peut se faire vers le pharynx et être sentie par l'exploration digitale intrabuccale. Les signes fonctionnels traduisant la compression des racines sont les troubles oculo-pupillaires uni ou bilatéraux (myosis, perte des réflexes accommodateurs), troubles nerveux cardiaques, névralgies phréniques, troubles vasomoteurs, secousses musculaires du sternomastoïdien.

A la *forme dorsale* appartiennent les névralgies intercostales, les crises gastriques, les douleurs en ceinture lancinantes ou constrictives, l'atrophie des muscles pectoraux.

La *forme sacrococcygienne* (Teissier et Jouve) se complique d'impotence des membres inférieurs, plus ou moins douloureux, d'arthropathies secondaires des genoux, d'œdèmes massifs du type éléphantiasique, d'abolition ou de diminution des réflexes (tabès spondylosique de Babinski). Les ostéophytes se développent parfois vers le rectum et peuvent être accessibles au toucher.

Spondylose rhumatismale.

La spondylose rhumatismale (Forestier) survient chez des sujets arthritiques rhumatisants ou goutteux, ayant eu une ou plusieurs atteintes.

Elle débute par une phase rachialgique avec douleurs en ceinture,

contracture et immobilité de la colonne vertébrale à laquelle la maladie paraît se borner. Il existe des douleurs à la pression au niveau des parties latérales du rachis. Il y aurait à ce moment arthrite des petites articulations.

Dans une seconde phase il y a ankylose. Le malade tient alors sa tête en avant par suite d'une voussure dorsale supérieure, tandis que la région lombaire est droite, aplatie. Les articulations des hanches sont intactes, et cependant le malade marche les jambes écartées en dehors.

Synarthrophyse ou spondylose olomélique.

C'est une maladie rare dont quelques exemples ont été publiés par Raymond, Berger, Apert, etc., et qui est caractérisée par une ankylose progressive atteignant les grosses articulations et le rachis. Dans un cas personnel observé chez une femme de 53 ans toutes les grosses articulations : hanche, genou, coude, épaules tibiotarsiennes, étaient prises avec prédominance rhizomélique. Les petites articulations étaient relativement épargnées. L'ankylose atteignit le rachis qui se souda progressivement avec maximum de la soudure au niveau des vertèbres cervicales. La mort survint avec des phénomènes bulbaires attribuables à une compression d'origine osseuse. La pathogénie de cette variété est inconnue.

Spondylose fibreuse.

Affection tout à fait exceptionnelle, décrite par Raymond et Babonneix, elle est caractérisée anatomiquement par une ankylose presque exclusivement fibreuse du rachis avec rares jetées osseuses au niveau des corps vertébraux, coïncidant avec une fibrose viscérale et périarticulaire et des lésions des glandes endocrines.

Ressemblant à la spondylose rhizomélique à première vue, elle s'en distingue par la mobilité de la colonne cervicale et dorsale, l'attitude des cuisses en abduction forcée, l'évolution par poussées suivie de rémission complète, l'absence d'un antécédent infectieux ou rhumatismal.

Goutte vertébrale.

Manifestation exceptionnelle de la goutte (Lécorché) sur les vertèbres lombaires ou cervicales, elle se caractérise par des craque-

ments, des signes de compression nerveuse et de la contracture plutôt que par une ankylose franche.

II. — Spondyloses infectieuses.

La spondylose rhizomélique.

Définition. — L'histoire clinique des spondyloses infectieuses se résume à peu près uniquement dans celle de la spondylose rhizomélique.

Elle peut se définir une affection à marche progressive, en général, caractérisée par la soudure de la colonne vertébrale et des articulations de la racine des membres (coxo-fémorale et scapulo-humérale). Sa description anatomo-clinique a été faite complètement par Pierre-Marie et Léri à l'aide d'observations personnelles et des observations antérieures de Kœhler, Beer et Strumpell. Le nombre des cas publiés est actuellement très considérable et de nouveaux sont chaque jour observés.

Symptômes. — Le début a lieu le plus souvent chez un homme par des douleurs dans les membres inférieurs, ou dans la région lombo-sacrée. Le processus ankylosant gagne ensuite progressivement les autres régions de la colonne vertébrale. Il est rare que l'affection ne suive pas les trois étapes suivantes : 1° une étape douloureuse d'ankylose inférieure frappant les articulations et la colonne lombaire ; 2° une phase silencieuse pendant laquelle la colonne vertébrale se soude ; 3° une phase d'ankylose supérieure douloureuse dans laquelle sont atteintes la colonne cervicale et les épaules. Les petites articulations sont en général indemnes : exceptionnellement les articulations fémoro-tibiales, sterno-claviculaires et temporo-maxillaires sont prises.

A la *période d'état* qui s'installe au bout de plusieurs années, l'aspect du malade est tellement caractéristique que le diagnostic s'impose.

Debout, il est plus ou moins incliné, suivant que ses hanches sont ankylosées en demi-flexion ou en flexion ; sa tête est penchée en avant, regardant vers le sol; son dos incurvé, décrit une courbe en général à grand rayon, à concavité antérieure par suite de la soudure de toutes les pièces du rachis; le thorax est aplati d'avant en arrière ainsi que le bassin dont le diamètre antéro-postérieur est limité. A cet aspect « engoncé » des malades se joint « une immobilité respiratoire du thorax

très singulière, les côtes, sauf parfois les plus inférieures, n'éprouvent aucun mouvement pendant la respiration, celle-ci est presque exclusivement abdominale ». Le tableau se complète par une atrophie assez marquée des masses musculaires vertébrales postérieures et même des membres, qui donne aux cuisses et aux jambes un aspect grêle et mince. Le malade se met-il en marche ? Il s'avance, soutenu par ses béquilles dont il ne peut se passer, exécutant de petits mouvements de progression, très limités parce qu'ils se font autour d'un axe horizontal passant par les genoux. Veut-il se coucher ou même s'asseoir ? Il est obligé de mettre des coussins dans son lit, surtout s'il existe la moindre douleur.

L'exploration de la colonne vertébrale et des articulations est plus ou moins pénible suivant la phase de la maladie ; certains sujets se plaignent de douleurs très violentes ; l'indolence est exceptionnelle.

L'évolution est lente et progressive, sans fièvre, avec des rémissions plus ou moins longues : il y a des cas de spondylose blennorrhagique où la maladie a une marche vraiment accélérée et où l'ankylose demande quelques mois seulement pour se constituer.

Examen radiologique et anatomie pathologique. — L'examen radiologique montre une transparence anormale des corps vertébraux, indice d'une ostéoporose qui paraît être la lésion capitale de la spondylose : un second caractère radiologique est l'ossification des ligaments jaunes et des ligaments articulaires qui peut exister aussi au niveau des ligaments surépineux. L'ostéoporose se voit radiographiquement principalement sur les os iliaques dont les fosses deviennent transparentes. Par contre, la capsule de l'articulation coxo-fémorale peut être ossifiée (Achard, Léri).

L'anatomie pathologique est en parfait accord avec les données radiologiques ; à l'autopsie la lésion essentielle est l'ossification des ligaments jaunes qui forment avec les lames vertébrales une lame osseuse continue. On constate la même union des apophyses épineuses par suite de l'ossification des ligaments interépineux ; les disques vertébraux sont conservés. Ce qu'il y a de particulier dans cette ossification, c'est qu'elle se fait fibre par fibre, sans qu'il y ait aucune saillie ostéophytique. La même ossification du surtout ligamenteux se constate aux grosses articulations : épaules et hanches. Cette limitation de l'ossification à tout le tissu ligamenteux serait due à ce fait de pathologie générale que tout ligament tiraillé s'ossifie. Si les ligaments sont ossifiés dans la spondylose rhizomélique, par contre les os sont raréfiés et ramollis, cette friabilité est telle que dans certains cas la tête fémo-

rale peut être coupée au couteau, que les apophyses transverses peuvent être écrasées entre les doigts comme dans l'ostéomalacie.

Etiologie. — La spondylose survient le plus souvent chez l'homme jeune ou dans la première partie de l'âge adulte. Le froid, l'humidité, le traumatisme, l'hérédité jouent peut-être un rôle adjuvant dans son apparition, mais la cause principale en est l'infection. La plus fréquente des maladies microbiennes provocatrices de la spondylose est sans conteste la blennorrhagie, non point toujours dans sa forme aiguë et violente, mais dans sa forme torpide et sournoise, dont les manifestations sont la goutte matutinale et la présence de filaments plus ou moins abondants dans les urines. Le rôle de la tuberculose a été bien mis en relief par Poncet ; quelques auteurs incriminent la syphilis. Dans des cas plus rares, on a pu faire remonter l'origine des accidents à une fièvre éruptive de l'enfance et de l'âge adulte.

Diagnostic. — La spondylose rhizomélique se distingue aisément du mal de Pott, dans lequel on trouve un effondrement de la colonne vertébrale, consécutif à l'altération cavitaire d'un ou de plusieurs corps vertébraux.

La syphilis vertébrale est plus rare ; elle peut donner lieu à de véritables ulcérations cavitaires des os ; mais en général la syphilis osseuse se traduit par l'existence d'hyperostoses; en l'absence d'antécédents précis, la réaction de Wassermann doit être pratiquée ; une épreuve thérapeutique par le traitement arsenical ou hydrargyrique combiné avec la médication iodurée est même indiquée dans certains cas.

La spondylose rhizomélique peut être confondue avec toute une série de lésions vertébrales qui sont d'ordre traumatique ou d'origine nerveuse.

La *cyphose hérédo-traumatique* de Pierre Marie, *rigidité de la colonne vertébrale* de *Betcherew* se montre chez les sujets âgés ayant des ascendants à colonne vertébrale voûtée ou déjà légèrement cyphotique. A la suite d'un traumatisme, chute sur le dos, chute d'un poids lourd sur la colonne vertébrale survient une douleur localisée au rachis, une cyphose ou une exagération de la cyphose antérieure, une période d'accalmie survient, le sujet se redresse : au bout de 4 à 5 mois, il se courbe de nouveau par suite de l'apparition d'une gibbosité intéressant cinq ou six vertèbres, de court rayon, ne disparaissant pas par la suspension. Le thorax prend l'aspect d'un thorax gibbeux. Des troubles spasmodiques ou même une véritable paraplégie spastique peuvent apparaître au membre inférieur. Ces modifications des courbures vertébrales

sont dues au début à une déchirure du ligament antérieur, qui permet le redressement momentané ; mais les lésions osseuses se consolident avec un cal et des néoformations qui sont les causes des symptômes d'irritation médullaire.

La *spondylose traumatique* ou *maladie de Kümmel-Verneuil* survient toujours à la suite d'un traumatisme, chute du sujet sur le dos ou choc d'un poids sur la colonne vertébrale. Après une période latente qui peut être de plusieurs mois, la colonne dorsale devient douloureuse, le rachis s'infléchit progressivement de façon à faire une saillie angulaire ou circulaire de petit rayon : le rachis est complètement immobilisé et la courbure ne se réduit pas par la suspension. Les troubles nerveux consistent en névralgies en ceinture, en paraplégie avec ou sans troubles des sphincters. La notion du traumatisme suffit pour différencier la maladie de Kümmel-Verneuil des autres spondyloses ; en cas de doute, la radiographie montrera une fracture ou une subluxation minime de la colonne vertébrale ; la caractéristique de cette spondylose est le peu d'importance des lésions par rapport à leurs conséquences sur la statique vertébrale.

La *duplicature champêtre* de Pierre Marie et diverses cyphoscolioses se distinguent des spondyloses par l'absence de douleurs. Le même caractère permet d'éliminer les cyphoses vertébrales qu'accompagnent la maladie osseuse de Paget, l'acromégalie, la syringomélie, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique et dont l'origine est facile à reconnaître grâce aux symptômes concomitants de l'affection causale. D'ailleurs l'ankylose totale est en général absente.

Les camptocormies se distinguent des spondyloses par l'absence de signes radiographiques.

Traitement des spondyloses.

Le traitement doit s'adresser avant tout à la cause lorsque la spondylose est à son début. Les spondyloses rhumatismales bénéficieront du traitement par les préparations salicylées, salicylate de soude, salol, aspirine et par les préparations iodées, teinture d'iode à la dose de X à XV gouttes par jour, iodure de potassium ou composés iodo-organiques. Les injections de sels de mésothorium peuvent aussi amener une sédation. Dans les formes où une influence goutteuse peut être soupçonnée, il faut associer les salicylates aux préparations de colchique.

Dans les spondyloses infectieuses, il faut traiter avant tout la cause

et celle-ci est dans l'immense majorité des cas l'infection gonococcique. Lorsque chez un blennorrhagique chronique surviennent des douleurs vertébrales, le traitement local de la gonorrhée doit être institué avec la plus grande rigueur. La vaccinothérapie antigonococcique, la sérothérapie seront employées dès le début. A la phase douloureuse initiale, l'immobilisation a une action sédative incontestable.

A une période plus avancée, les agents physiques trouvent leurs indications. Un certain nombre d'améliorations très nettes ont été obtenus par la radiothérapie ou le traitement par l'air chaud : les bains sulfureux, thermo-résineux sont de très grande utilité. Les cures thermales sont indiquées dans les premières phases ; les stations les plus indiquées sont : Aix-les-Bains, Bourbonne, Bourbon-Lancy, Bourbon-l'Archambault, Dax et Barèges. Tous ces traitements externes doivent être combiné avec un régime sévère qui est celui des neuro-arthritiques en général.

Peut-on s'attaquer à l'ankylose à toutes les périodes de la maladie en sefforçant de la détruire? Les résultats n'ont quelque chance de succès que lorsque la période d'ostéomalacie initiale est passée. Il faut donc, pendant un certain temps, se borner à placer le malade dans des positions qui redressent son attitude vicieuse. soit en soulevant sa colonne vertébrale avec des coussins, soit en faisant de la traction continue ; ainsi lorsqu'il y a tendance à la flexion de la colonne cervicale en avant, on peut obtenir un redressement en laissant pendre la tête sans oreiller ou en appliquant sous le menton une tension continue.

Lorsque l'ankylose est plus complète on peut avoir recours pour rompre les adhérences à des moyens plus violents tels qu'un massage énergique ou par l'emploi de mouvements forcés. Le traitement chirurgical ne donne pas de grands résultats ; mais il est indispensable pour supprimer un ostéophyte, cause de réactions douloureuses ou de compressions nerveuses.

Dans la spondylose rhizomélique, la soudure de la hanche n'est point modifiée d'une façon durable, parce que le processus ossificateur continue son évolution.

II. — OSTÉOPATHIES TOXIQUES

Certains poisons chimiques paraissent avoir une action nécrosante sur le système osseux ; de toutes les subs ances incriminées, on ne peut accuser avec certitude que le phosphore, le mercure et peut-être l'arsenic. Cliniquement ces substances localisent leur action au niveau

des maxillaires, sans doute sous l'influence de l'état d'infection buccale et c'est toujours par une stomatite et une gingivite que débutent ces périostites.

Les intoxications médicamenteuses sont très exceptionnellement suivies d'accidents osseux ; seules, les intoxications professionnelles peuvent être mises en cause.

Sous l'influence des lois hygiéniques, édictées, elles disparaissent de plus en plus, de sorte que le chapitre des ostéopathies toxiques se réduit à l'étude de deux variétés : le phosphorisme osseux à peu près complètement disparu et l'ostéite des nacriers dont l'origine est mal connue.

1° PHOSPHORISME OSSEUX

Le phosphorisme osseux est devenu très rare. Fréquente dans les fabriques d'allumettes à phosphore blanc, par suite des vapeurs dégagées pendant la trempe et le séchage des allumettes, il a disparu avec l'emploi du phosphore rouge, si bien que, comme le dit Courtois-Suffit, le phosphorisme professionnel n'intéresse que l'histoire de la médecine, aussi l'étude consacrée aux accidents dus au phosphore sera-t-elle très brève.

Étude clinique. — Le début a lieu par des douleurs dentaires, attribuées à une dent cariée ou à une névralgie. L'ablation de la dent ne calme pas les accidents. La maladie évolue alors en deux phases :

1° Une *première phase d'ostéopériostite* dans laquelle les gencives sont rouges, fongueuses, œdématiées, saignantes. L'haleine est fétide et il y a de la salivation. Les douleurs deviennent violentes dans le territoire du trijumeau.

Alors apparaissent des signes de tuméfaction osseuse qui prennent un caractère phlegmoneux et se traduisent par un œdème violacé, tendu, envahissant la face, gagnant le cou dans le cas de lésion du maxillaire inférieur, les paupières dans le cas d'ostéopériostite du maxillaire supérieur. Le pus se fait jour spontanément ou après incision libératrice dans la cavité buccale. Il y a périodontite suppurée.

2° *A une seconde période de nécrose et d'élimination*, il se forme des fissures intarissables, trahissant la présence de séquestres ; du pus mélangé de salive s'écoule par la bouche. L'alimentation se fait mal ; le malade maigrit à la fois à cause de la difficulté mécanique et des phénomènes gastro-intestinaux, résultats de la résorption du pus.

Si le séquestre s'élimine, les accidents disparaissent ; mais l'os régénéré (Mauclaire) peut être atteint de nécrose à son tour.

La marche est chronique, elle peut être interrompue par un accident aigu, érysipèle, pneumonie septique, méningo-encéphalite ; mais il persiste à la suite des déformations de la mâchoire.

Anatomie pathologique et pathogénie. — La maladie évolue en deux phases : la première d'ostéopériostite et d'odontite ; la seconde de nécrose osseuse avec productions d'ostéophytes sous-périostés. Des séquestres formés sont entourés d'une zone d'ostéite condensante avec élimination, comme si le tissu osseux s'opposait à l'expansion du processus. L'élimination du séquestre du maxillaire inférieur est parfois difficile, par suite de l'englobement de la partie nécrosée par la zone de néoformation. La régénération de l'os est exceptionnelle au maxillaire supérieur.

Deux théories ont été émises pour expliquer les accidents :

1° La *théorie de l'action locale* attribue une action nécrosante à la salive chargée d'acide phosphorique sur la gencive, le périoste, puis l'os soit que l'action du phosphore soit directe, soit que le phosphore soit absorbé par les glandes salivaires.

2° *La théorie de l'intoxication générale* se basant sur les expériences qui ont montré une action du poison chimique sur le système osseux en général (expériences de Weguer, Kassovitz, S. Miva et Stœlzner) admet l'existence de lésions squelettiques diffuses au cours de l'intoxication phosphorée. Cliniquement, ces lésions ne se manifestent qu'au niveau des maxillaires ; c'est ici qu'intervient l'infection par les germes qui peuplent la cavité buccale attaquant des maxillaires déjà lésées dans leur vitalité par une intoxication générale.

Traitement. — Il est purement prophylactique ; l'emploi du phosphore blanc doit être dorénavant proscrit pour voir disparaître définitivement les accidents nécrosiques.

2° OSTÉITE DES NACRIERS

Elle est exceptionnelle en France quoique des cas en aient été publiés par Broca et Judet. Elle serait fréquente en Autriche.

Elle survient chez des sujets jeunes de 13 à 20 ans ; elle atteint de préférence les os longs, le radius et le cubitus principalement ; elle se rencontre cependant aux os de la face et aux os du thorax. Ses locali-

sations sont multiples, elles peuvent être simultanées, avec tendance à envahir des os, symétriques ou successives.

Elle est caractérisée par l'apparition d'une douleur qui siège à l'extrémité de la diaphyse au voisinage du cartilage de conjugaison ; d'abord discrète, elle s'exaspère et oblige le sujet à abandonner son travail, elle s'accompagne d'une poussée fébrile à 38° ou 38°,5.

Au point douloureux existe une tuméfaction qui gagne la diaphyse jusqu'au milieu de l'os et dont la palpation est extrêmement pénible. Le gonflement envahit les tissus superficiels et il peut exister un œdème considérable. Parfois il y a une sensation de fluctuation. Au bout de quelque temps les symptômes régressent, il persiste pendant longtemps un épaisissement localisé qui peut être le point de départ de véritables exostoses.

Il s'agit d'une ostéite subaiguë, dont la nature des lésions est mal connue et qui présente de singulières analogies avec les ostéites infectieuses, quoiqu'elle ne suppure jamais. Son diagnostic ne se fait que par l'origine professionnelle. Aucune explication satisfaisante n'a été fournie pour sa pathogénie. Elle cède en général aux traitements purement médicaux, enveloppements chauds, frictions mercurielles et injection d'iodure.

III. — OSTÉOPATHIES TOXI-INFECTIEUSES

OSTÉO-ARTHROPATHIE HYPERTROPHIANTE PNEUMIQUE

Définition et historique — L'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique est un syndrome caractérisé par les altérations hypertrophiantes des articulations des os, localisées souvent aux extrémités et apparaissant au cours d'états toxi infectieux divers.

Décrite par Pierre Marie en 1890 qui l'a considérée d'abord comme liée à des lésions pulmonaires et lui a donné l'épithète de pneumique en raison de cette conception, elle a fait l'objet de nombreux travaux de Rauzier, de Béclère, de Lefèvre, d'Alexander, d'une étude d'ensemble ; Bezançon et Israël de Jong ont fait une révision complète de la question dans un mémoire classique. Récemment Rénon en décrivait une variété sous le nom d'*ostéite engainante des diaphyses*.

Symptômes. Les signes physiques. — Ce sont des déformations portant sur l'extrémité des membres en général et qui attirent immédiatement l'attention par la disproportion qui existe entre la main et le membre supérieur, le pied et le membre inférieur.

Les déformations aux membres supérieurs portent sur les phalanges avec prédominance au niveau de la phalangette qui est élargie, épaissie, gonflée par rapport aux autres segments et prend l'aspect dit en baguette de tambour ou en battant de cloche. L'ongle recouvert de stries transversales, se recourbe, s'amincit et se bombe comme un verre de montre moulé sur l'extrémité phalangienne.

Le métacarpe est indemne en général.

Les articulations radiocarpiennes et l'extrémité inférieure de l'avant-bras sont épaissies et gonflées, donnant lieu à un renflement du poignet.

Aux pieds qui prennent un aspect éléphantiasique, les lésions portent sur les mêmes segments; l'augmentation de la cheville est analogue à celle du poignet.

Les articulations du coude sont prises quelquefois. Il est rare que le processus hypertrophiant s'étende aux os longs tels que l'humérus et le fémur. Les os de la colonne vertébrale et du tronc sont parfois le siège d'altération qui ont pour conséquence une cyphose ou cyphoscoliose dorsale ou lombaire avec diminution de la taille. Le seul os du massif cranio-facial qui soit intéressé est le maxillaire inférieur.

Rénon décrit sous le nom d'ostéite engainante des diaphyses un type différent dont il a rencontré 5 cas. Ici, les altérations se localisent aux gros os des membres, aux clavicules, au tronc et au bassin tandis que les doigts sont relativement intacts.

Les résultats des examens radiographiques sont variables, en général ils révèlent une hypertrophie des extrémités osseuses avec néoformations se traduisant par une série de saillies séparées par des encoches. Parfois les phalangettes sont presque entièrement détruites.

Les symptômes fonctionnels. — Ils consistent en phénomènes douloureux, qui revêtent l'aspect de crises rhumatismales douloureuses, s'accompagnant de gonflement avec empâtement, de gêne des mouvements; ces crises sont dues à des poussées inflammatoires articulaires, périarticulaires ou même osseuses. Les douleurs sont parfois fulgurantes (Bezançon et Israël de Jong).

Les symptômes généraux sont liés à ceux de la maladie infectieuse causale.

Après une série de poussées successives, auxquelles correspond chaque fois une augmentation des déformations, la maladie gagne de nouvelles articulations. Quoique l'évolution soit lente, la cachexie terminale apparaît et le malade succombe à son affection pleuro-pulmonaire initiale ou à la tuberculose. Elle peut cependant rétrocéder chez les enfants.

Anatomie pathologique. — Les lésions macrocospiques consistent en une augmentation de volume des os prédominant dans le voisinage des épiphyses, avec production d'ostéophytes nombreux qui donnent à l'os un aspect crénelé avec des saillies inégales, irrégulières et qui sont dues à une néoformation sous-périostée. Il y a deux os un central et un périphérique, le premier est le siège d'une zone d'ostéite raréfiante, le serond d'ostéite condensante. La moelle osseuse est envahie par la dégénérescence graisseuse. Chimiquement, il y a diminution du phosphate de chaux et augmentation du phosphate de magnésie.

Dans le cas récent de Rénon où l'examen histologique fut pratiquée, les lésions se résumaient ainsi : 1° néoformation à la périphérie par multiplication ostéoblastique et calcification progressive des substances intercellulaires, fibrillaires et interfibrillaires ; 2° résorption dans la zone intermédiaire par ostéoclastes attaquant à la fois vers la périphérie l'os néoformé et vers le centre l'os compact ancien.

Étiologie et pathogénie. — Si dans quelques cas le syndrome a pu être attribué à une dystrophie congénitale ou à une cyanose congénitale, son origine toxi-infectieuse ne saurait être douteuse. C'est au cours des suppurations pulmonaires, des scléroses avec dilatation bronchique et surtout de la tuberculose pulmonaire qu'on le voit apparaître. Pour Alamartine l'ostéo-arthopathie hypertrophiante pneumique rentrerait dans le rhumatisme tuberculeux de Poncet. La syphilis est une autre cause invoquée. Gilbert et Fournier, Lereboullet, Castaigne ont fait jouer un rôle aux infections biliaires et aux cirrhoses hypertrophiques comme causes provocatrices. Il y a lieu de faire des réserves sur cette interprétation ; pour Bezançon et Israël de Jong il y aurait superposition de doigt hippocratique et d'ostéo-arthrite infectieuse.

On a confondu en effet souvent le doigt hippocratique des tuberculeux avec les lésions des extrémités qui caractérisent le syndrome de P. Marie. Il y a cependant une différence capitale entre ces deux aspects cliniques, c'est que dans l'hippocratisme, comme le prouvent les exa-

mens radiographiques et anatomo-pathologiques, l'aspect des doigts en baguette de tambour n'est nullement dû à une déformation osseuse, mais à un gonflement des parties molles qui ne s'accompagne d'ailleurs d'aucune gêne fonctionnelle.

De toutes les hypothèses pathogéniques qui ont été émises pour expliquer l'origine de l'ostéo arthropathie hypertrophiante pneumique, deux seules méritent d'être citées : celles qui font dépendre le syndrome d'un processus toxi-infectieux, celles qui le considèrent comme le résultat d'un trouble endocrinien d'origine hypophysaire, thyroïdienne ou dû à la participation de ces deux glandes sous l'influence d'une infection tuberculeuse ou syphilitique, ces deux grands facteurs habituels des dystrophies congénitales ou acquises.

Diagnostic. — Les déformations de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante sont faciles à reconnaître. La forme des doigts ne peut être confondu qu'avec le doigt hippocratique, une radiographie peut dissiper immédiatement l'erreur.

L'acromégalie donne lieu à une hypertrophie en masse des extrémités, qui sont augmentées dans toutes leurs dimensions et dans toutes leurs parties ; le crâne et la face sont déformés ; les symptômes de tumeurs hypophysaires, polyurie, troubles visuels accompagnant la maladie.

Le diagnostic avec les différentes formes de rhumatisme chronique est facile en raison de la localisation aux épiphyses des petites articulations et des déformations caractéristiques des doigts et des orteils.

Traitement. — Le traitement antisyphilitique a donné quelques succès. S'il existe des suppurations pulmonaires justiciables d'une intervention chirurgicale, un traitement opératoire doit être institué. Sinon, le traitement devra consister en un traitement symptomatique et dans le traitement général des infections tuberculeuses.

IV. — DYSTROPHIES OSSEUSES

DYSTROPHIES OSSEUSES D'ÉVOLUTION

OSTÉOPOROSE SÉNILE

Le tissu osseux est soumis la loi commune à tous les tissus de l'organisme : à mesure qu'il avance en âge, il vieillit, il subit une véritable

involution sénile caractérisée par des phénomènes de raréfaction osseuse. Les espaces et les cavités médullaires s'élargissent, les travées s'amincissent. L'os devient léger et poreux par suite du développement de ses aréoles. La teneur en substance calcaire diminue et l'élément organique augmente : la conséquence de ces modifications physiologiques est l'ostéoporose sénile, distincte de l'ostéomalacie qui se caractérise par le ramollissement des os et la formation de tissu ostéoïde.

Cliniquement l'atrophie osseuse sénile se manifeste par une diminution de densité et une fragilité extrême de l'os, qui a ses sièges de prédilection. La fréquence des fractures du col du fémus à la suite d'un effort insignifiant est là pour le prouver. Cette involution sénile explique les modifications morphologiques constatées chez les sujets âgés qui portent sur le crâne, le maxillaire, la diminution de la taille par tassement des corps vertébraux, les courbures de déviation des côtes et du bassin.

DYSTROPHIES ACQUISES DE L'ADULTE

I. — Ostéoporose alimentaire.

ALADIE ALIMENTAIRE DES OS

Sous le nom de maladie alimentaire des os, d'ostéoporosis alimentaria, Chelmonsky, S. Goldflam, Higier ont décrit un trouble trophique des os survenu à la suite de la famine qui décima la population indigente de la Pologne, en 1917-1918, 1920. Des cas analogues ont été signalés dans d'autres pays. Cette affection n'a sévi que pendant la période où les conditions de l'existence furent très pénibles et constitua une véritable maladie par carence à symptomatologie osseuse. Elle s'est présentée sous deux types.

1° *L'ostéoporose alimentaire simple ou atrophie alimentaire simple des os.* Elle survient chez des individus inanitiés ou plutôt ayant une alimentation insuffisante en certains aliments.

Elle se manifeste, en dehors de l'amaigrissement, par des douleurs dans certains os surtout dans les côtes inférieures, quelquefois dans les deux ou trois côtes supérieures gauches, le sacrum, et la colonne vertébrale. Ces douleurs spontanées peuvent être exagérées par le mouvement et la pression ; elles peuvent n'exister que si l'on exerce une pression seule. Les autres os sont indemnes; une seule fois les os du crâne

furent douloureux. En dehors de ces douleurs, il existe une fragilité et une flexibilité anormale des os ; les fractures ne sont pas rares, mais se consolident rapidement.

Les examens radiographiques et anatomo-pathologiques sont d'accord pour montrer qu'il s'agit d'un processus de décalcification.

2° Le second type: *ostéoporose alimentaire pseudo-parétique* ou *pseudo-ostéomalacie alimentaire* rappelle le tableau clinique de l'ostéomalacie.

Les malades qui en sont atteints, des femmes d'âge moyen en général, ont en apparence un bon état de nutrition générale. Elles souffrent de douleurs dans les jambes, dans le sacrum et dans le thorax. Les os deviennent flexibles et peuvent se fracturer.

Mais ce qui caractérise la maladie, c'est l'existence d'un état de parésie qui ne paraît pas en rapport avec la douleur et peut reconnaître une origine musculaire. Les malades ne peuvent exécuter certains mouvements, tels que celui de lever les deux jambes en même temps au-dessus du plan du lit dans la position couchée ; tandis que l'abduction se fait mieux, la marche se fait difficilement avec le déhanchement en canard. La parésie des membres inférieurs peut aller jusqu'à la paraplégie. L'examen radiographique dénote une décalcification de tous les os y compris ceux du bassin, mais sans déformation de celui-ci.

Les deux types d'ostéoporose peuvent survenir dans la même famille.

Cette forme d'ostéoporose est distincte de l'ostéomalacie et présente avec elle de nombreuses dissemblances ; la Pologne est en effet un pays où l'ostéomalacie était exceptionnelle ; les cas observés ont été constatés en dehors de la grossesse et uniquement chez les sujets soumis à une alimentation carencée. Ils n'ont pas eu, comme dans l'ostéomalacie vraie, une marche progressive. Enfin ils ont guéri très rapidement sous l'influence de la reprise de l'alimentation normale, sous forme d'aliments frais et crus, d'un traitement phosphatés et calcique. Il semble donc s'agir là d'une véritable *ostéoporose par carence*, d'autant plus que Chelmonsky indique que dans certains cas la privation d'aliments ne portait que sur quelques variétés.

II. — Ostéomalacie.

Définition et historique. — L'ostéomalacie est un syndrome caractérisé cliniquement par un ramollissement du système osseux avec perte de la dureté et de la résistance des os et déformations du

squelette, histo-chimiquement par un trouble de la nutrition osseuse aboutissant à la résorption des sels calcaires et à la dissolution des travées osseuses.

Par les déformations qu'elle occasionne, l'ostéomalacie a de tout temps excité la curiosité ; après Morand qui observa le cas de la femme Supiot vulgarisé par l'image que l'on trouve dans tous les traités, l'ostéomalacie séparée du rachitisme par Dunau et Lobstein, en fut ensuite rapprochée par Trousseau et Lasègue qui ne se trouvent aucune différence entre les deux maladies. Son histoire se trouve résumée dans les trois thèses de Collineau (1859), de Meslay (1896), Padolle (1913). Hanot voulut en élargir le cadre à l'excès en y faisant rentrer les ramollissements osseux quelle que fut leur origine. Les derniers travaux importants qui lui ont été consacrés sont ceux de Bossi qui montra l'action thérapeutique de l'adrénaline et ceux de Léon Bernard qui étudiant le rachitisme et les ostéomalacies les considère, comme la plupart des affections osseuses, comme un trouble résultant d'une modification de la fonction myélogène.

Étiologie. — L'ostéomalacie est une affection rare en France, on la rencontre cependant dans la région lyonnaise et en Alsace. Elle est plus fréquente dans les vallées humides, les lieux marécageux et peu ensoleillés ; on l'a surtout signalée dans la région de Bâle, dans la Forêt noire, en Hongrie, dans le Nord de l'Italie, en Angleterre, dans l'Ouest de la Flandre. En dehors du froid humide, on a invoqué pour expliquer cette disposition régionale l'influence de l'eau de boisson, pauvre en sels calcaires, le rôle des conditions géologiques (plus grande fréquence dans les montagnes de formation récente), la défectuosité de l'alimentation. L'hérédité est exceptionnelle.

L'ostéomalacie est une maladie de la femme, rare chez l'homme ; sa plus grande fréquence est de 26 à 40 ans. Son évolution est intimement liée en effet à celle de la vie génitale ; le rôle de la grossesse et de l'allaitement est prépondérant et s'explique par ce fait que, les sels calcaires qui font partie inséparable du tissu osseux sont retirés à ce tissu dans certaines proportions, l'ostéomalacie est plus fréquente chez les femmes à grossesses répétées. Elle existe chez les animaux (Boulay) ; les lésions osseuses désignées sous le nom d'ostéoporose, d'ostéoclastie, de cachexie osseuse ont avec elle les plus grandes analogies.

Les cas d'ostéomalacie publiés dans le sexe masculin demandent à être révisés ; un grand nombre doit être attribué aux affections désignées actuellement sous le nom de maladie de Kümmel, de cyphose hérédo-traumatique, etc.

Symptomatologie. — On a distingué une ostéomalacie fœtale, infantile, puerpérale, sénile et des ostéomalacies partielles.

Le type d'ostéomalacie qui intéresse vraiment le clinicien est l'ostéomalacie de la femme adulte qui se montre au cours ou à l'occasion de la grossesse, ou même en dehors d'elle chez une multipare. Elle évolue en général en trois phases : une phase douloureuse et d'impotence fonctionnelle où le diagnostic est difficile à porter, une phase de déformations osseuses, une phase terminale de cachexie et de complications.

Le début est lent et insidieux, les déformations osseuses sont découvertes par hasard au cours d'un examen ou à la suite d'un traumatisme et expliquent les douleurs dont l'origine est insoupçonnée.

Les symptômes cardinaux à la période d'état sont :

1° Les douleurs et les troubles fonctionnelse qui les accompagnent ;

2° Les déformations et les modifications d'aspect et de volume des os.

Les *douleurs* ne manquent jamais dans les ostéomalacies liées à la puerpéralité; elles siègent dans les os du bassin, des hanches et de la région sacro-lombaire; plus rarement elles prédominent aux articulations des membres inférieurs, au genou et au cou-de-pied ; elles siègent parfois sur les os du crâne et au maxillaire inférieur. Elles sont comparées par les malades à des douleurs lancinantes ou fulgurantes ; leur caractère propre est d'être profondes, osseuses, comparables aux douleurs ostéocopes de la syphilis si bien que certains malades leur donnent l'épithète de « concassantes ». Elles surviennent spontanément par crises, tantôt fixes, tantôt erratiques ; elles sont augmentées par la pression, la marche et par la fatigue, au point que l'on a vu des femmes se confiner au lit pour éviter tout mouvement pénible. La grossesse les exagèrent, elles sont plus violentes au voisinage des périodes menstruelles. Attribuées par les uns à la compression des nerfs dans les canalicules osseux (Kilian), par d'autres à une névrite concomitante (Koppen), elles paraissent exagérées par un état mental spécial désigné par Trousseau, et Lasègue sous le nom de *susceptibilité nerveuse*, qui se rencontrerait d'une façon à peu près constante dans l'ostéomalacie.

Cette hyperesthésie d'un genre particulier se manifeste par une contraction spasmodique réflexe des muscles de la région ; un attouchement, l'esquisse du geste de palper le membre suffisent pour provoquer cette réaction douloureuse qui peut se généraliser.

Après une phase de douleurs ou, en même temps qu'elles, apparaissent des signes physiques qui ne laissent aucun doute sur l'existence de lésions osseuses considérables. Ces *déformations* sont le fait de *l'atrophie*, du *ramollissement des os* ou *des fractures*. Le ramollisse-

ment donne lieu surtout à des déformations vertébrales et du bassin, atteignant aussi les os longs et rarement les os du crâne.

Les déviations rachidiennes sont constatées dans 2/3 des cas, cyphose, scoliose, lordose sont isolées ou associées ; elles sont la résultante de l'affaissement des corps vertébraux, atteints par un ramollissement tel qu'ils peuvent être divisés en deux avec le scalpel (Stanski). Il est facile de comprendre les modifications de la statique vertébrale causées par un tel état ; les vertèbres se tassent sur elles-mêmes, diminuent d'épaisseur, au point que celle-ci ne dépasse pas les dimensions d'une pièce de cinq francs, les courbures rachidiennes s'exagèrent sous l'influence de l'inégalité des pressions en certains points.

Fig. 32. — La femme Supiot. D'après le dessin de Morand.

Les *déformations des membres* reconnaissent pour cause une fracture ou un ramollissement. Habituellement c'est une solution de continuité qui produit la déformation ; les fractures ostéomalaciques se produisent avec une facilité surprenante ; un déplacement, un choc léger suffisent pour les provoquer, elles sont souvent multiples et n'ont aucune tendance à la consolidation ; alors même que le cal s'est produit, il ne persiste pas et suit le sort du reste du système osseux, il se ramollit. Aussi la pseudarthrose est-elle le terme presque fatal des fractures dans l'ostéomalacie.

Plus rarement, les os atteints par le processus décalcifiant sont tellement ramollis qu'ils se plient, s'affaissent sans se briser, ils sont si flexibles que l'on peut les tortiller dans tous les sens comme l'on ferait d'une baguette de coudrier. Ainsi s'expliquent ces aspects étranges, dont le prototype est l'image de la femme Supiot.

Les déformations qui portent sur le bassin et constituent le *bassin ostéomalacique* sont très importantes à connaître en raison de la dystocie dont elles sont l'origine. Elles sont la conséquence des pressions exercées sur le bassin par la colonne vertébrale et les fémurs. Elles consistent en un rétrécissement de tous les diamètres tant au niveau du détroit supérieur que du détroit inférieur; les cavités cotyloïdes sont repoussées vers la ligne médiane, les ischions se rapprochent; les branches horizontales du pubis se portent en arrière et en dedans sous l'influence de la traction exercée par les muscles psoasiliaques, elles deviennent presque antérieures et parallèles et entraînent le corps du pubis de façon à figurer une saillle comparée à un rostre ou à un bec de canard. La concavité du sacrum est augmentée par la pression exercée sur son axe par le poids du corps et parce que l'ensellure lombaire prolonge sa base si bien que son profil représente un hameçon.

Dans son ensemble, l'aire du détroit supérieur prend la forme d'un tricorne ou d'une carte à jouer. Quant au détroit inférieur, il est également rétréci dans tous les diamètres. Ces déformations peuvent être tellement marquées, qu'elles constituent non seulement un obstacle à l'accouchement, mais même à l'accomplissement du coït.

Les *images radiologiques* des os atteints d'ostéomalacie (Léri) indiquent une raréfaction intense, prédominante aux épiphyses ; la diaphyse a des contours plus nets, mais creusés de grandes alvéoles claires, séparées par des cloisons transversales plus ou moins opaques.

Troubles de la motilité. — Outre les troubles nerveux sensitifs cités plus haut, il existe des troubles moteurs d'origine diverses.

C'est ainsi que les troubles de la démarche reconnaissent des causes multiples ; d'origine osseuse, ils consistent en une démarche lente, hésitante, en canard et raide parce que les malades évitent tout mouvement brusque ; dus à la douleur, ils sont très limités; dus à de véritables parésies ou paralysies ostéomalaciques, ils revêtent un type spécial ; les malades sont alors dans l'incapacité de descendre un escalier, mais non de le monter. Dans une observation de Latzko, pour arriver à soulever son pied, la malade était obligée de soutenir sa cuisse avec ses deux mains à cause de la parésie des fléchisseurs de la jambe.

Les contractures plus rares portent surtout sur les muscles adducteurs de la cuisse. Paviot, Mollard ont cité des cas où le tableau clinique était celui d'une sclérose latérale amyotrophique, d'une compression de la moelle, d'une paraplégie spasmodique. Les accidents nerveux passaient tellement au premier plan qu'on les a désigné sous le

nom de *forme nerveuse de l'ostéomalacie.* La cause de ces troubles reste obscure ; les examens du système nerveux pratiqués jusqu'ici n'ont montré que des lésions insuffisantes pour justifier les symptômes constatés. Outre les contractures on a signalé du tremblement des doigts et de la langue (Koppen), et du tremblement des extrémités inférieures pendant le mouvement (Velitz).

Les réactions électriques, peu étudiées, consistent en diminution de l'excitabilité faradique et galvanique.

État des organes. — L'ostéomalacie en général n'a aucun retentissement sur les fonctions génitales ; la menstruation est régulière, la gestation se fait normalement en dehors des complications d'ordre mécanique dues aux déformations osseuses.

Les autres appareils sont intacts, l'appétit est bon ; il n'y a ni fièvre, ni diarrhée, ni constipation. La bronchite chronique ne constitue une complication que chez les malades à déformations thoraciques.

Examen du sang et des urines. — La teneur du sang en hématies est variable, elle est parfois diminuée. La formule leucocytaire est variable, parfois elle est voisine de la normale, quelquefois il y a hyperleucocytose ; d'autres fois il y a myélocytose, ou éosinophilie.

Beaucoup plus intéressants sont les résultats de l'examen chimique ; la diminution de l'alcalinité du sang existe dans la plupart des cas, elle est susceptible de disparaître avec l'amélioration des symptômes. L'augmentation des taux de la chaux dans le sang est un fait réel ; elle est parfois légère 0,08 p. 1.000, mais elle peut être quadruplée 0,20 p. 1.000. Il est probable qu'elle est variable et qu'il se fait de véritables décharges calcaires intermittentes (Badolle).

Les recherches pratiquées sur la teneur en chaux des urines sont contradictoires ; les observations où la calcanurie fait défaut sont à peu près en nombre égale à celles où on l'a constatée. Le dosage de la chaux à la fois dans les ingesta et dans les excreta (urines et matières) est beaucoup plus important, car il y a intérêt à établir le bilan de la chaux chez ces malades ; il est exagéré au début et presque normal à la période terminale ou dans les phases d'accalmie.

Enfin, la réaction de Ben Jones consistant en la p. ésence d'albumoses caractérisées par leur précipitation et leur coagulabilité entre 45° et 60° et leur solubilité à 100° a été maintes fois constatée. Pour Koppen la présence de propeptones est constante dans les urines des ostéomalaciques.

Marche. — On appose au point de vue de la marche du syndrome deux variétés : l'une aiguë exceptionnelle et l'autre chronique qui peut durer 5 à 10 ans et même 30 ans. Parfois, la maladie s'installe subitement, puis s'arrête, les périodes de rémissions et d'exacerbation se succèdent pendant tout le cours de l'évolution. C'est une maladie à poussées.

Les déformations dans certains cas n'apparaissent que longtemps après les troubles fonctionnels. La mort est la terminaison habituelle, soit qu'elle résulte d'une cachexie progressive, soit qu'elle aie pour cause une complication intercurrente, affection pulmonaire favorisée par le ramollissement et les déformations de la cage thoracique, infections secondaires chez des malades condamnés par leur impotence fonctionnelle à un décubitus prolongé.

Formes cliniques. — *L'ostéomalacie puerpérale*, la plus fréquente de toutes; et qui a fait l'objet de la description, a pour caractères distinctifs la localisation des douleurs au niveau des os de la ceinture pelvienne et les oscillations de la maladie suivant l'état génital, régression suivie d'une poussée à l'occasion de chaque grossesse.

L'ostéomalacie infantile décrite par Rehn est très discutée; un grand nombre de faits décrits autrefois sous ce nom doivent être rejetés dans le cadre de l'achondroplasie, de l'ostéopsathyrose ou du rachitisme. Y a-t-il une barrière entre le rachitisme et l'ostéomalacie ? Les lésions sont voisines les unes des autres, peut-être identiques ; pour Léon Bernard, en ce qui concerne l'ostéomalacie de l'enfant, il y a lieu de maintenir au point de vue clinique cette distinction qui est fondée sur l'existence des douleurs, la localisation des lésions, leur extension et l'évolution qui ont, dans l'ostéomalacie, une physionomie propre avec tendance à la généralisation et à la cachexie.

L'*ostéomalacie sénile* se rencontre de préférence, comme l'ostéomalacie banale, chez des femmes. Elle peut exister chez l'homme, quoiqu'un certain nombre de cas contestés ressortent à l'ostéoporose. Chez le vieillard, les douleurs osseuses précèdent de longtemps les déformations. Le ramollissement affecte le thorax et la portion cervicale de la colonne vertébrale ; la taille est diminuée, les membres sont respectés et n'ont pas ces courbures excessives qui sont l'apanage de l'ostéomalacie de l'adulte.

Il y a des *formes frustes d'ostéomalacie* pendant l'évolution de certaines cachexies qui s'accompagnent de phosphaturie et qui ne se révèlent que par des fractures spontanées. Ces faits d'ostéomalacie locale ou partielle sont souvent attribuables à des lésions limitées d'ostéite infectieuse ou post-traumatique.

Diagnostic. — Lorsque les symptômes de la maladie, douleurs et déformations se déroulent, au grand complet, avec accompagnement de puerpéralité, le diagnostic s'impose de toute évidence. Il n'en est pas de même lorsque le syndrome se dissocie et que les douleurs existent seules ou que les déformations osseuses prennent le pas sur les symptômes douloureux.

A la période de début, alors que cette phase est exclusivement douloureuse, le siège nettement limité à l'os permet de distinguer les douleurs ostéomalaciques des *douleurs musculaires*, des *douleurs des névrites périphériques* à trajet nerveux bien déterminé, des *crises douloureuses tabétiques juxta-articulaires* à caractère térébrant ou constrictif. L'erreur la plus fréquente est la confusion avec le rhumatisme chronique. Les douleurs ostéomalaciques cependant ne s'accompagnent jamais de rougeur, de gonflement des jointures, de phénomènes inflammatoires ; elles épargnent les petites articulations et ont une prédilection pour les grosses jointures et plus particulièrement pour celles du bassin.

La *goutte aiguë* se distingue à ses douleurs, exacerbées survenant à l'aurore, à sa rougeur inflammatoire quasi phlegmoneuse et à la dilatation veineuse qui l'accompagnent.

Les douleurs des ostéomalaciques sont faciles à confondre avec les *douleurs rhumatoïdes de la syphilis secondaire* et avec les *douleurs ostéocopes de la syphilis tertiaire.* Dans ces variétés, il y a indolence à la pression, exacerbation nocturne, tandis que dans l'ostéomalacie la pression est douloureuse et que le repos calme les sensations pénibles. Les périostites syphilitiques sont faciles à reconnaître à la palpation.

A la période de déformation c'est encore avec la *syphilis osseuse* que le diagnostic est le plus difficile : dans les formes gommeuses multiples et nécrosantes le tableau est tellement différent que le diagnostic est facile ; il n'en est plus de même dans les cas d'ostéomalacie généralisée avec gommes osseuses et ramollissement de tout le squelette (Hanot et Boulay). C'est alors qu'une réaction de Wassermann dans le sang est indispensable. L'examen radioscopique est non moins important.

Le cancer des os généralisé (Hanot et Gastou) peut amener un ramollissement du squelette ; l'évolution et la cachexie sont alors très rapides et s'accompagnent d'adénopathies multiples. Dans la *lymphadénie* osseuse aleucémique, il y a des symptômes d'anémie pernicieuse qui sont absents dans l'ostéomalacie. Les troubles trophiques osseux des déments, des paralytiques généraux, des paraplégiques,

des syringomyéliques sont faciles à distinguer par la symptomatologie de la maladie causale.

Chez l'enfant, le diagnostic avec le *rachitisme* est difficile ; mais la localisation aux épiphyses, caractéristique du rachitisme s'oppose au processus généralisé ostéomalacique. L'image radiographique indiquera cette localisation, en montrant la limitation de la transparence de l'os à la région juxta-épiphysaire. Chez la femme, le bassin rachitique diffère essentiellement du bassin ostéomalacique, par le fait qu'il est la conséquence d'un arrêt de développement dans l'enfance tandis que la déformation ostéomalacique survient à l'âge adulte.

Anatomie pathologique. — 1° **Lésions osseuses.** — Le ramollissement et la fragilité sont les deux attributs de l'os ostéomalacique.

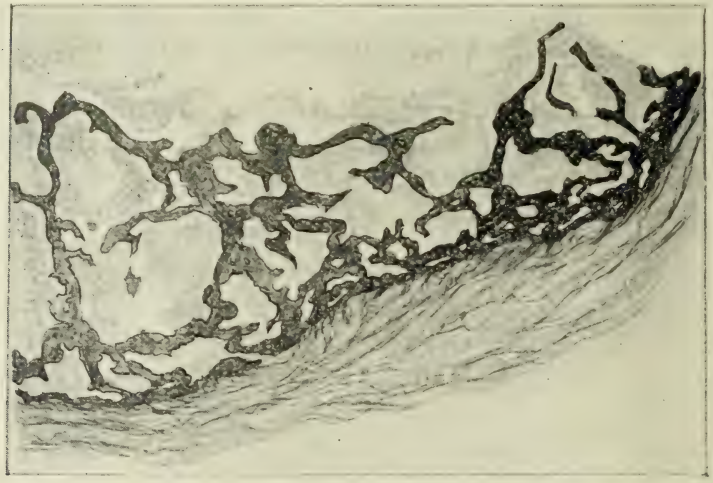


Fig. 33. — Lésions de l'ostéomalacie demi schématique d'après la Th. de Meslay.

L'os devient d'abord plus friable et plus cassant ; aussi Kilian propose-t-il l'épithète de *fracturosa* pour la phase initiale de l'affection ; dans le 2e stade (variété *flexibilis*), le ramollissement domine et l'os prend la malléabilité et la flexibilité de la cire, on peut le couper sans difficulté avec un scalpel.

Les os conservent au début leur aspect morphologique ; mais ils ne tardent pas à s'atrophier, plus particulièrement au niveau des diaphyses tandis que les épiphyses sont augmentées de volume. Les parois

des os du crâne, le maxillaire inférieur, le pourtour de la cavité cotyloïde ont été trouvés épaissis dans nombre d'autopsies. La coloration du tissu osseux est brune, si bien qu'à la période ultime l'os, ramolli et coloré, a l'aspect et la consistance du foie, le poids spécifique est diminué.

A la coupe, le ramollissement osseux se traduit par la disparition des travées osseuses, par l'élargissement des cavités médullaires et par la formation de cavités kystiques. Dans les os spongieux, les cavités médullaires se fondent en une ou plusieurs grandes cavités remplies

Fig. 33. — Lésions de l'ostéomalacie demi schématique d'après la Th. de Meslay.

de moelle. Dans les os longs, le canal central se dilate et il ne reste plus qu'un cylindre ayant pour paroi une mince coque de tissu osseux.

Histologiquement la lésion osseuse de l'ostéomalacie est caractérisée non seulement par l'agrandissement des espaces médullaires comme dans l'ostéoporose, mais encore par un processus de décalcification.

Les lésions occupent la zone osseuse interne voisine des espaces médullaires qui sont agrandis, elles s'étendent de proche en proche aux lamelles osseuses de la zone externe en suivant les canaux de Havers dont on aperçoit la lumière au centre des espaces décalcifiés. Ceux-ci sont représentés par la substance osseuse privée de sels de chaux

(Rindfleisch, et Cornil, Ranvier), quelquefois il y a en certains points transformation en une sorte de tissu fibrillaire (Gelke, Meslay).

Le processus de décalcification constitue-t-il seul la lésion, s'y surajoute-t-il d'autres troubles de l'ossification? Pour Mommsen, Cohnheim, Pommer, Ribbert, Recklinghausen, il y aurait lieu d'admettre l'existence d'une apposition vicieuse, c'est-à-dire que la substance osseuse de néoformation serait privée de sel calcaire, il y aurait ostéite condensante acalcaire.

Dans le cas de Meslay, il existait un processus irritatif spécial, une sorte d'ostéite raréfiante chronique rappelant ce qui se passe au début de la vie dans la résorption modelante des os.

2° **Lésion de la moelle osseuse**. — La moelle osseuse est tantôt normale, tantôt d'un rouge-brun comparable au tissu splénique (*ostéomalacia rubra*), tantôt blanche ou jaunâtre. En général, la lésion macroscopique dominante est l'état hyperémique avec dilatation des vaisseaux gonflés de globules rouges, les vaisseaux peuvent se rompre, il en résulte des hémorragies diffuses et circonscrites, se produisant aussi bien au centre que dans la région périostique de la moelle. Si le foyer hémorragique est ancien, il est formé de granulations pigmentaires de coloration ocre ou brunâtre. Histologiquement, les aspects décrits sont des plus variés : il y a pour les uns un état embryonnaire (Rindfleisch, Cornil et Ranvier) pour d'autres un état très voisin de l'état adulte. Dans la plupart des observations récentes on signale une réaction active de la moelle ; pour Paviot l'aspect n'est ni celui de la moelle embryonnaire d'anémie, ni celui de la moelle embryonnaire d'infection ; il y a présence de mégacaryocytes et de myéloplaxes ; prolifération de myélocytes neutrophiles, d'éosinophiles et de mastzellen avec abondance de figures ! a yokinétiques.

Pour Léon Bernard, le processus consisterait en une réaction congestive et hémorragique se manifestant plus sur les cellules médullaires de la série ostéopoïétique que sur celles de la série hématopoïétique ; il y a néoformation de cellules ostéoblastiques et de myéloplaxes. « Par leur activité fonctionnelle, les ostéoclastes néoformés participent à la décalcification, tandis que les ostéoplastes altérés sont les agents de l'apposition vicieuse. »

3° **Examen chimique**. — Les résultats sont discordants et varient suivant la technique employée. Badolle conclut des différents cas publiés et de ses cas personnels que : 1° l'os malacique contient 41 p. 100 de matières minérales et 59 p. 100 d'osséine, tandis que l'os

normal contient 54 p. 100 de matières minérales et 34 p. 100 d'osséine. Il y a donc diminution en bloc des sels minéraux et augmentation du matériel organique ; la diminution porte sur la chaux. La proportion en phosphore est variable. Quant à la teneur en magnésie elle est augmentée, ainsi que la teneur en soufre (Mac Crudden).

4° **Autres lésions.** — Les muscles sont atrophiés, pâles, leurs fibres sont souvent atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse.

L'examen anatomo-pathologique des glandes à sécrétion interne a été très insuffisant jusqu'ici chez les ostéomalaciques. Les lésions ovariennes signalées sont des plus banales (atrophie, sclérose, lésions génératives) et n'ont aucun caractère particulier.

Pathogénie. — La pathogénie de l'ostéomalacie est des plus obscures. L'entente même n'est point faite sur la définition de cette affection : pour les uns, Hanot, Badolle, c'est un vaste syndrome synonyme de ramollissement osseux ; pour les autres, c'est une entité clinique qui a son évolution, son individualité symptomatologique spéciale. Léon Bernard la range à côté du rachitisme dans la catégorie des affections myélogènes ; ce qui la distingue de l'ostéomyélite c'est la mise en travail pathologique des cellules ostéopoïétiques.

Que l'ostéomalacie soit un syndrome, le fait ne paraît point douteux ; mais comprendre sous le nom d'ostéomalacie tous les ramollissements osseux, paraît excessif. Deux termes en effet constituent l'ostéomalacie ; les douleurs et le ramollissement osseux.

Parmi les théories émises, il est inutile d'insister sur la théorie neurotrophique qui met en cause une lésion médullaire ou névritique pour arriver aux trois grandes théories qui méritent d'être discutées et contiennent peut-être chacune une part de vérité.

1° **Théorie de la dyscrasie acide.** — Pour Bouchard l'ostéomalacie prend place parmi les maladies de la nutrition. Sa base est la production anormale d'acides qui, au niveau des os, dissolvent le phosphate de chaux et dont le principal est l'acide lactique. Les arguments donnés contre cette théorie sont nombreux : inconstance de la présence d'acide lactique dans les os ou dans l'urine des sujets, absence de dyscrasie acide. Les recherches expérimentales de Heitzmann, qui aurait produit des lésions ostéomalaciques par l'administration prolongée d'acide lactique, n'ont pas été confirmées. Mais Badolle, en pratiquant des injections intraveineuses de lactose chez le lapin, amène, en moins de trois mois, un état comparable à celui qui est observé dans l'ostéo-

malacie humaine. Il en conclut que la théorie de Bouchard est applicable à un certain nombre de cas.

2° **Théorie infectieuse**. — L'ostéomalacie, ou un syndrome ostéomalacique, existe chez les animaux. Les vétérinaires avec Basset sont partisans de l'origine infectieuse de celui-ci, en raison de sa manifestation sous la forme d'épizooties. Les auteurs italiens (Monpurgo, Nazari, Arcangeli, etc.) ont décrit un diplocoque capable de reproduire la maladie par inoculation et créant une diplococcie ostéolytique spécifique. Le microorganisme a d'ailleurs été retrouvé dans la moelle osseuse d'une femme ostéomalacique. Cette théorie serait compatible avec les idées de Léon Bernard, qui admet l'origine myélogène de l'ostéomalacie.

3° **Théories endocriniennes**. — Les glandes endocrines, en raison de l'action incontestable qu'elles exercent sur la mise en jeu et la régulation de l'ostéogénèse, ont été mises en cause pour expliquer le ramollissement osseux.

Les glandes incriminées sont l'ovaire, la surrénale et la thyroïde.

La théorie d'un trouble de la fonction ovarienne est basée sur le rôle de la puerpéralité, de la menstruation dans la provocation ou l'aggravation de l'ostéomalacie, sur les résultats thérapeutiques satisfaisants obtenus par Fehling et Fochier par la castration ovarienne dans la maladie. La base expérimentale manque à cette théorie ; car si la castration ovarienne détermine chez les jeunes femelles un ralentissement de l'ossification en cochrondrale, elle est loin d'en reproduire les symptômes ; la base anatomo-pathologique est insuffisante en raison de la variété des lésions ovariennes trouvées chez les ostéomalaciques.

L'action d'une *lésion thyroïdienne* a été émise ; elle est basée sur la fréquence de l'ostéomalacie dans les régions goitrigènes, sur sa coexistence avec les thyroïdites et surtout avec la maladie de Basedow (Tolot et Sarvonat), enfin sur le rôle que peut jouer le corps thyroïde sur le métabolisme du calcium. La base de cette théorie est encore plus précaire que celle de la théorie ovarienne.

La théorie surrénale trouve un appui plus solide dans les résultats vraiment surprenants obtenus dans le traitement de la maladie par la méthode de Bossi consistant en injections répétées d'adrénaline ; l'asthénie, les symptômes nerveux comparables à ceux de l'hypoépinéphrie, trouveraient ainsi leur explication. Ici les résultats de l'expérimentation sont en discordance avec ceux de la thérapeutique, car le rôle calcificateur de l'adrénaline est non seulement contesté, mais encore

nombre d'expérimentateurs accusent cette substance d'être un décalcifiant. On a tenté d'expliquer les réactions satisfaisantes provoquées par l'adrénaline comme le résultat d'une action indirecte sur d'autres glandes, telles que l'ovaire et la thyroïde, telles encore que l'hypophyse, les parathyroïdes et le thymus. C'est la *théorie polyglandulaire* qui voit dans la décalcification un trouble général du métabolisme, dû à une rupture de l'équilibre endocrinien. Quelle que soit l'explication adoptée, il n'en est pas moins vrai que les actions exercées sur les glandes à sécrétion sont les seules qui aient été suivies de succès dans le traitement de l'ostéomalacie.

Traitement. — Pendant longtemps la thérapeutique a été purement symptomatique ; la médication phosphatée calcique ou phosphorée était seule employée, et si elle apportait quelque amélioration dans l'état général des malades, elle n'avait aucune action curative.

Les deux traitements qui ont fait leurs preuves sont les traitements amenant l'atrophie ou la suppression des ovaires, l'opothérapie surrénale et surtout la médication adrénalinique

1° **Le traitement par la castration ovarienne,** préconisé par Fehling et Fochier, est basé sur les résultats obtenus chez les femmes ostéomalaciques enceintes, par l'opération de Porro. Sur 44 cas Bramann eut 26 guérisons, aussi la castration fut-elle pratiquée chez les ostéomalaciques en dehors de la grossesse et avec succès.

Il semble, à la suite d'Ascarelli, que la radiothérapie amenant l'atrophie ovarienne puisse être heureusement substituée à l'intervention sanglante chez de telles malades. Citons aussi le procédé de Fraenkel et Schilter, qui eurent des résultats en faisant boire à leurs malades du lait de chèvres castrées, s'inspirant du procédé de Ballet et Enriquez pour le traitement de l'hyperthyroïdie et mettant ainsi en cause un processus hyperovarique dans la genèse de la maladie. Ces méthodes ont cependant échoué dans un certain nombre de cas.

2° **L'opothérapie surrénale** , vantée par Bossi, compte à son actif de nombreux succès ; l'auteur injectait un demi-centimètre cube de solution d'adrénaline au millième tous les deux jours. Léon Bernard conseille une dose plus forte: un milligramme d'adrénaline tous les deux jours ou même des doses plus rapprochées suivant l'état de la malade. Les premiers symptômes influencés sont l'asthénie et les douleurs ; ce n'est que plus tard que survient la régression des altérations osseuses. La durée du traitement est en général assez longue et la

moyenne des malades a subi 40, 70 et même 100 injections. Comme la castration, la médication adrénalinique a eu ses insuccès sans que la cause en soit éclaircie.

Quand la maladie est arrivée à un certain degré, il est nécessaire de maintenir les malades au repos, au lit et de les mettre dans les meilleures conditions pour éviter les fractures. Enfin chez les ostéomalaciques, la grossesse doit être déconseillée.

DYSTROPHIES OSSEUSES D'ORIGINE NERVEUSE

LES FRACTURES SPONTANÉES

Les fractures spontanées, en dehors des cas où la fragilité osseuse est la conséquence d'une tumeur ou d'un trouble de la nutrition générale, se montrent surtout dans les maladies du système nerveux. Sont-elles la conséquence d'une lésion des centres trophiques ou de lésions du système sympathique ? Quelle que soit la théorie adoptée pour les expliquer, il paraît difficile de nier le rôle de la lésion nerveuse.

Étiologie. — Les fractures spontanées ont été rencontrées :

1° Dans les lésions des nerfs périphériques. Les névrites, les sections nerveuses donnent lieu à un processus de décalcification qui favorise la fracture ;

2° Dans les affections médullaires. Exceptionnelles dans la paralysie infantile, rares dans la sclérose en plaques, dans la syringomyélie, dans la sclérose latérale amyotrophique, elles acquièrent leur maximum de fréquence dans le tabès ;

3° Dans les affections méningo-encéphaliques ; elles ont été signalées chez les hémiplégiques, les paralytiques généraux et dans les syndromes parkinsonniens.

Symptômes et diagnostic. — La fracture spontanée peut survenir : 1° au cours d'un tabès confirmé ; 2° au début du tabès, alors qu'aucun autre symptôme n'a été constaté.

Dans le premier cas, la fracture survient à la suite d'un mouvement un peu brusque, d'un traumatisme léger d'un geste ne nécessitant aucun effort.

Elle siège sur les grands os longs du membre supérieur, à la rotule quelquefois, au maxillaire inférieur, exceptionnellement aux méta-

tarsiens, aux phalanges des orteils, de l'auriculaire. En général, les fractures des os du pied passent inaperçues ; elles jouent cependant un rôle plus marqué que celui qu'on leur attribue généralement dans la déformation du pied, dit tabé ique. Elles sont souvent multiples chez un même individu ; il n'est pas rare d'en voir deux ou trois chez le même sujet et la radiographie permet d'en découvrir qui passent inaperçues, principalement celles du massif osseux du pied.

Le caractère essentiel des fractures spontanées est l'indolence ; elles ne s'accompagnent ni de réaction locale, ni d'ecchymose, ni d'épanchement sanguin. La crépitation fait défaut, mais le déplacement est souvent très marqué. L'empâtement est plus fréquent que dans les fractures ordinaires. Quand elles siègent au voisinage de l'articulation du genou, elles peuvent s'accompagner d'hémarthrose.

La consolidation peut être assez rapide, mais le cal est toujours volumineux. Dans la moitié des cas il y aurait retard de la consolidation et même pseudarthrose (Bouglé).

Lorsqu'elles surviennent au cours d'un tabès confirmé, le diagnostic est facile, il n'en est pas de même lorsqu'elles précèdent de longtemps les symptômes cliniques de l'affection médullaire. Les ostéopathies prétabétiques peuvent se manifester par une fracture dix ans avant que le tabès soit soupçonné, souvent leur diagnostic n'est fait que rétrospectivement. Le seul caractère qui puisse attirer l'attention est la *disproportion entre la cause occasionnelle et la lésion.* L'importance de ces faits est à retenir au point de vue médico-légal ; aussi importe-t-il, lorsque des fractures présentent les caractères cliniques cités plus haut, de songer au tabès. Ces fractures doivent être différenciées de celles qui sont consécutives à un néoplasme ou à un kyste osseux, à une métastase thyroïdienne, à un kyste hydatique ou de celles qui reconnaissent une fragilité osseuse due à un trouble de la nutrition générale, rachitisme, ostéomalacie ou d'ordre infectieux ou diathésique, cancer, diabète ou syphilis. La recherche des petits signes du tabès, modifications de la réflectivité, signes oculaires, hypotonie, troubles sensitifs, doit être faite avec soin. L'examen du liquide céphalo-rachidien devra être pratiqué au point de vue de la formule cytologique, de la teneur en albumine et de la réaction de Wassermann dans les cas suspects.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les résultats des examens anatomo-pathologiques et radiologiques sont contradictoires. Pour les uns il y a décalcification très marquée et par suite image radiologique montrant une transparence anormale de l'os, pour d'autres la transparence serait à peu près normale.

Fig. 35 — Fracture spontanée de l'humérus chez une tabétique.
Radiographie du Dr Darbois.

Dans un cas de fracture spontanée du corps du fémur, que nous avons observé, l'examen anatomo-pathologique montra au centre du cal exubérant avec stalactites une véritable caverne osseuse. Lian et Rolland ont constaté chez un malade atteint de fracture spontanée du fémur des néoformations osseuses au niveau des os sains ; il y a d'ailleurs un processus variable suivant le point de l'os examiné, raréfaction en certains endroits, néoformation en d'autres.

Barré décrit sur les os sains en apparence un élargissement du canal central et une réduction de l'épaisseur de l'os, des hémorragies multiples dans le tissu spongieux, enfin une infiltration des zones osseuses par du tissu fibreux. Le cartilage, ossifié en certains points, est fibreux en d'autres.

La moelle osseuse est graisseuse et présente des lésions hémorragiques. Chimiquement, il y a diminution de la substance minérale et augmentation des substances organiques. Ces lésions expliquent la fragilité des os, mais quel est le mécanisme originel ? Plusieurs théories pathogéniques ont été émises pour l'expliquer.

1° **Théorie trophique**. — Pour Charcot ces troubles de la nutrition de l'os sont sous la dépendance d'une altération des centres trophiques médullaires. Expérimentalement cette théorie s'appuie sur l'atrophie osseuse consécutive aux sections nerveuses et aux lésions médullaires. Un appui nouveau vient d'être apporté par les recherches de Mme Déjerine et de Cellier, qui ont trouvé chez les paraplégiques atteints de lésions médullaires des paraostéoarthropathies caractérisées par la production de bourgeons osseux ou cartilagineux. Les troubles seraient, dans une certaine mesure, sous la dépendance de l'altération des éléments nerveux de la colonne sympathique intermédiolatérale.

2° **Théorie vasculaire** . — Babinski et Barré font jouer un rôle considérable aux altérations vasculaires rencontrées chez les tabétiques, lésions d'artérite oblitérante ou lésions de phlébite oblitérante dans la genèse de ces lésions osseuses. La cause immédiate en serait la syphilis, sans que l'on ait à mettre en cause le système nerveux trophique.

Pronostic et traitement. — Le pronostic doit être réservé ; non seulement au point de vue de la consolidation immédiate de la lésion puisque des pseudarthroses ont été observées. Des fractures peuvent d'ailleurs se produit en d'autres endroits.

Le traitement général ne devra point être négligé chez de tels ma-

lades ; les préparations arsenicales, arsénobenzol à petites doses, hectine, sont indiquées. Quant aux interventions chirurgicales destinées à remédier à l'insuffisance de la consolidation ou à la consolidation vicieuse, elles n'ont donné que des résultats peu encourageants en raison de la diminution de la vitalité du tissu osseux.

DYSOSTOSES CONGÉNITALES

GÉNÉRALITÉS ET CLASSIFICATION

Le processus normal de l'ossification peut être troublé dans son cycle soit pendant la période embryonnaire, soit après la naissance. Il en résulte des dystrophies osseuses ou des dysostoses qui sont habituellement congénitales et familiales ; elles sont la conséquence du trouble apporté à l'évolution normale de l'os ; mais, comme les myopathies, auxquelles on les a souvent comparées, elles ne se révèlent pas toujours dès la naissance, mais à une époque plus ou moins éloignée de l'existence de l'individu. Aucune classification n'a été donnée des dysostoses ; celle-ci est d'autant plus difficile que la dysostose peut s'accompagner d'autres troubles du développement, parfois de synostose. La classification suivante, qui n'est que provisoire, est basée sur la nature du trouble dystrophique. Il y a lieu de distinguer :

I. **Les dystrophies périostales**, comprenant :
1° *La Dysostose cléido-cranienne héréditaire ;*
2° *La Dysplasie périostale ;*
3° *La Dysplasie hyperplastique familiale.*

II. **Les dystrophies endochondrales**, comprenant :
1° *L'Achondroplasie ;*
2° *Les Exostoses ostéogéniques ;*
3° *La Dyschondroplasie de Ollier.*

III. **Une dystrophie d'origine indéterminée. L'ostéo-psathyrose.**

I. — DYSTROPHIES PÉRIOSTALES

1° DYSOSTOSE CLÉIDO-CRANIENNE HÉRÉDITAIRE

Définition. — La dysostose cléido-cranienne, ainsi nommée par Pierre Marie et P. Sainton, qui en ont donné la première description, est une malformation, habituellement héréditaire caractérisée par une aplasie plus ou moins prononcée des clavicules, un développement exagéré du diamètre transverse du crâne, coïncidant avec un retard dans l'ossification des fontanelles, et reconnaissant pour cause un trouble de l'ossification périostale.

Description morphologique et aspect clinique. — Les déformations portent sur les clavicules, le crâne et la face.

1° *La dysostose* **claviculaire** est le plus souvent bilatérale, mais non symétrique. Elle présente des variations : l'aplasie totale est rare ; c'est en général la partie moyenne de la clavicule qui fait défaut. Ses rudiments consistent : 1° tantôt en un seul fragment parasternal constitué par un nodule osseux ou même cartilagineux ou par un fragment atteignant les trois quarts de la clavicule normale ; il est alors horizontal et son extrémité est soit libre, soit reliée à l'apophyse coracoïde par un trousseau fibreux ; 2° tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, il y a deux ébauches claviculaires, une para-sternale et une para-acromiale réunies par un trousseau fibreux intersegmentaire lâche, permettant aux fragments de chevaucher l'un sur l'autre ou assez étroit limitant les mouvements comme dans les pseudarthroses.

Ces anomalies osseuses ont pour conséquence des modifications des muscles s'insérant à la clavicule. En ce qui concerne les muscles s'insérant sur son extrémité interne, s'il n'existe qu'un fragment parasternal, le grand pectoral et le sterno-mastoïdien s'insèrent sur celui-ci, tandis que les faisceaux du deltoïde et du trapèze se jettent sur l'acromion ou sur l'apophyse coracoïde. Quand il existe deux rudiments, le fragment para-sternal peut être atrophié, le sterno-mastoïdien fait défaut ou, plus ou moins développé, s'insère sur le ligament fibreux qui remplace la partie de la clavicule absente. Celui-ci d'ailleurs remplit rarement complètement le rôle de l'os au point de vue des insertions musculaires. Le muscle sous-clavier peut être hypertrophié ; il manquerait exceptionnellement.

Ces anomalies modifient singulièrement l'aspect morphologique de

la région : le sujet étant au repos, la première particularité frappante est l'abaissement du moignon de l'épaule, qui, n'étant plus soutenu par la clavicule, se projette en même temps en avant, l'acromion déborde la région humérale et il existe une encoche sous-acromiale où le doigt se glisse comme dans la luxation antérieure de l'épaule. La région claviculaire est aplatie, les fosses sus et sous-claviculaires ne forment plus qu'une dépression unique, au fond de laquelle on peut palper le bec de la coracoïde, le faisceau ligamenteux claviculaire, l'insertion costale du scalène et la sous-clavière dont les battements sont quelquefois visibles. Le dépression paraît encore plus profonde, si le fragment para-sternal est plus saillant. Si l'on regarde le sujet de dos, les omoplates ont leur bord interne saillant et prennent l'aspect des *scapulæ alatæ* par suite du mouvement de bascule, qui est la conséquence de la projection en avant du moignon de l'épaule. Il existe parfois un tubercule anguleux à l'union du tiers interne et des deux tiers externes de l'épine de l'omoplate.

Fig 36. — Dysostose cléido-cranienne. (Cliché du Pr Pierre Marie.)

Fig 37. — Dysostose cléido-cranienne. Cliché de Pierre Marie. (Obs. de P. Marie et Sainton.)

La gêne fonctionnelle apportée par l'aplasie claviculaire est insignifiante, si bien que les malades ne la soupçonnent pas. Ils peuvent soulever des poids, se suspendre à un trapèze ; ce n'est que lorsqu'ils veulent porter un fardeau devant eux que la difficulté apparaît: c'est ainsi qu'une femme ne pouvait porter son enfant dans ses bras, comme le font les nourrices.

Par contre, si l'on imprime aux épaules et aux membres supérieurs des mouvements passifs, on peut obtenir des attitudes inattendues, si l'on essaie de mettre les moignons de l'épaule en adduction forcée, les deux tête humérales arrivent à se toucher; inversement en portant

les bras en arrière, l'adduction peut être telle que les omoplates entrent en contact par leurs bords postérieurs.

Les altérations cranio-faciales sont, en général, très marquées et frappent à première vue l'observateur ; il existe cependant des cas frustes où elles doivent être cherchées. Le crâne est globuleux, développé dans le sens transversal si bien que le diamètre transversal est très accru, par rapport au diamètre vertical diminué et au diamètre antéro-postérieur normal, ou à peine augmenté. Les bosses frontales sont bien dessinées, elles sont mises en relief, séparées qu'elles sont par une dépression médiane inter-frontale qui se continue en haut au niveau de la suture sagittale Les bosses pariétales sont extraordinairement développées et bombées ; elles sont la cause de l'expansion du crâne dans le sens de la largeur. Les écailles temporales, un peu réduites en avant, se développent en arrière pour se mettre au niveau de la saillie pariétale. L'écaille occipitale est petite, les os occipitaux sont séparés par la dépression de la fontanelle postérieure. La caractéristique principale, en effet du trouble de l'ossification dans la dysostose cléido-cranienne est, chez le nouveau-né, la largeur inaccoutumée des fontanelles et des sutures ; plus tard, au cours du développement, les sutures se rejoignent, mais les fontanelles persistent, si bien qu'il semble que les os de la voûte se soient séparés excentriquement de leur base d'implantation. Le retard dans l'ossification peut être tel, que, dans un cas de Gibert, de nombreux os du crâne étaient encore membraneux à la naissance et les noyaux d'ossification inexistants. La raré-

Fig. 38. — Dysostose cléido-cranienne. Face vue de profil. (Cliché du Pr Pierre Marie.)

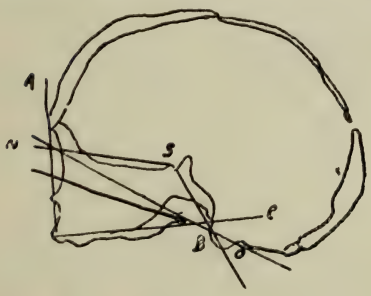


Fig. 39. — Dysostose cléido-cranienne. Profil du crâne (schématique d'après Chatelin).

faction du tissu osseux se retrouve du reste sur les images radiographiques.

Dans les cas avec autopsie, de multiples os wormiens ont été trouvés au niveau des sutures sagittales et lambdoïdes. La base du crâne est raccourcie et incurvée de façon à décrire une convexité supérieure dont le sommet répond à la synchondrose sphéno-occipitale.

Malgré ces modifications du squelette la capacité cranienne n'est guère différente de la normale. L'encéphale n'est le siège d'aucune altération.

La face est atrophiée par rapport au volume du crâne, le nez est effilé, à profil convexe. Les os du nez sont réduits de volume de moitié ou des deux tiers. Le maxillaire supérieur est incomplètement développé au point que le rebord orbitaire inférieur apparaît en retrait sur le maxillaire inférieur et que les yeux des malades paraissent saillants. Les pommettes sont peu accentuées. Si l'on examine la voûte du palais, elle est excavée, profonde, ogivale avec une suture médio-palatine incomplète dont les parties latérales osseuses sont réunies par une voûte membraneuse. Les maxillaires inférieurs sont moins atteints ; l'arrêt du développement porte surtout sur les apophyses coronoïdes ; il peut y avoir du prognathisme. La dentition est mauvaise, retardée, les dents sont irrégulières, petites, cupuliformes, parfois crénelées.

Le trouble de l'ossification, souvent limité aux os du crâne, peut s'étendre à d'autres parties du système osseux. Les sujets atteints sont petits, chétifs et malingres, leur dos voûté, prenant une attitude comparée à celle du pingouin. Les déformations de la colonne vertébrale (scoliose, cyphose, cypho-scoliose) et du thorax (pliures du sternum, aplatissement du thorax, thorax en poulet, côte cervicale supplémentaire) sont fréquentes. Dans des cas exceptionnels la double luxation de la tête du radius en arrière (Voisin), le genu valgum, le pied plat ont été rencontrés chez un même sujet. L'adiposité n'a guère été signalée que dans les cas initiaux de Marie et Sainton ; à l'autopsie d'un des malades on a trouvé une cavité syringomyélique.

L'intelligence est en général intacte ; le retard intellectuel et les anomalies psychiques sont rares. On a signalé des crises d'épilepsie (Crouzon).

Sous le nom de *forme cléido-cranio-pelvienne*, Crouzon et Bouttier ont décrit une variété dans laquelle le processus dystrophique atteint la ceinture pelvienne et a pour conséquence une agénésie des branches ischio et iléo-pubiennes.

Examen radiologique. — L'examen radiologique montre à la base du crâne, un arrêt de développement des os dans le sens transversal avec

rétrécissement du tronc occipital, une inflexion de la partie moyenne de la base créant une cyphose basilaire accentuée ; le trou occipital est, par suite de celle-ci, oblique en haut et en avant. Le squelette de la base est incomplètement ossifié. A la voûte, l'ossification est défectueuse, il y a persistance des os à l'état membraneux ; les os wormiens

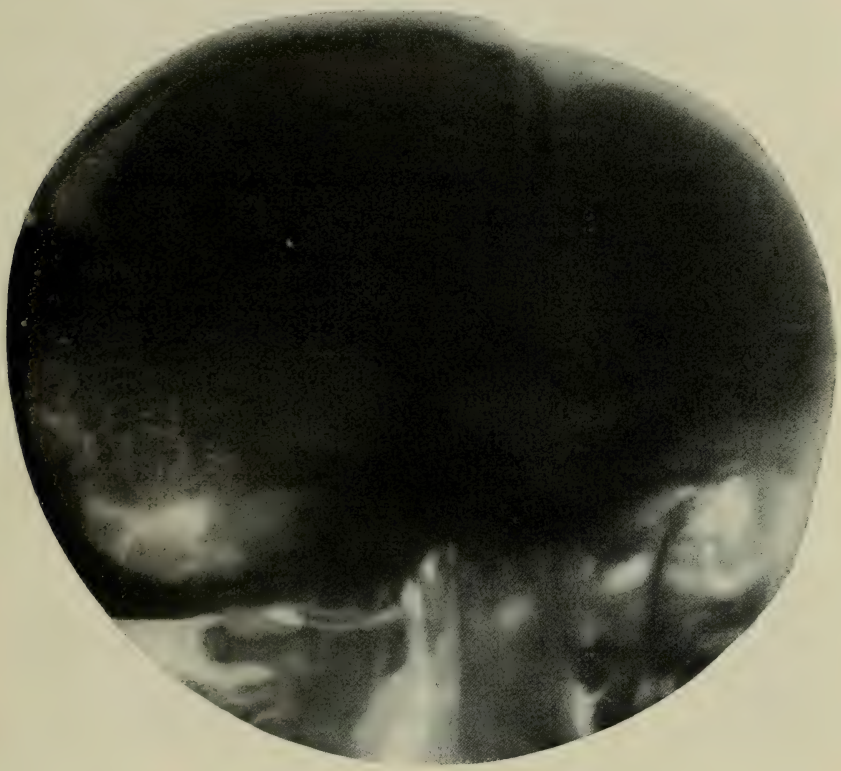


Fig. 40. — Dysostose cléido-cranienne, radiographie du crâne.
(Cas Crouzon et Bouttier. Cliché communiqué par le Dr Delherm.)

sont nombreux. Enfin, il y a arrêt de développement des sinus sphénoïdaux et maxillaires et des cellules mastoïdes.

Étiologie et nature. — Le caractère héréditaire est des plus nets ; la malformation apparaît spontanément et isolément ; elle se transmet par hérédité directe et continue, que l'anomalie vienne du père ou de la mère.

Elle atteint indifféremment les enfants du sexe masculin ou du sexe

féminin : l'anomalie est, en général, moins prononcée chez les enfants que chez les parents. Il n'est pas exceptionnel dans les familles où se trouve la malformation d'observer des cas où les déformations sont moindres ou plus limitées, les anomalies cranio-faciales existent seules,

Fig. 41. — Dysostose cléido-cranienne. Radiographie du bassin. (Cas Crouzon et Bouttier. Cliché communiqué par le Dr Delherm.)

il y a des dépressions sans solution de continuité au niveau des clavicules, il y a des anomalies des vertèbres cervicales.

Le trouble initial de la dysostose cléido-cranienne est une déviation de l'ossification périostale. Pour Apert il y aurait une véritable systématisation aux os dits de revêtement qui comprennent les os de la voûte cranienne, du squelette nasal, de la voûte palatine et les clavicules tandis que les autres os du squelette ou os de soutènement sont épargnés. Les os de revêtement sont tous à ébauche fibreuse et à ossi-

fication périostée. La dysostose cléido-cranienne serait une ostéopathie systématisée à cette catégorie d'os, alors que l'achondroplasie serait une ostéopathie systématisée aux os de soutènement, c'est-à-dire un trouble de l'ossification enchondrale. Ce trouble est-il primitif ? est-il le résultat d'un dysfonctionnement endocrinien ? doit-il être rattaché au rachitisme avec lequel il a coïncidé ? ou n'est-il que la conséquence de la syphilis héréditaire, de l'alcoolisme ou de la tuberculose des ascendants. Les documents publiés ne donnent aucun renseignement à ce sujet.

Diagnostic. — En dehors du diagnostic avec les autres malformations craniennes dues à la dysostose cranio-faciale, à l'achondroplasie, il est important de ne pas confondre un malade atteint de dysostose clédio-cranienne avec un sujet atteint de déformations craniennes dues à l'hydrocéphalie : c'est ainsi qu'un médecin avait prédit à la mère d'une malade atteinte de dysostose cléido-cranienne que sa fille serait idiote. C'est une erreur de pronostic qui est facile à éviter. Si l'augmentation de volume de la tête est la même, l'absence de suture et la persistance des fontanelles sont communes, le port de la tête que les jeunes enfants sont incapables de maintenir droite, les troubles de la motilité, de la vue, l'arriération mentale sont des éléments de diagnostic suffisant à distinguer l'hydrocéphalie. L'aplasie claviculaire, si la notion héréditaire manque, est le meilleur signe diagnostique.

2° DYSPLASIE PÉRIOSTALE

Définition. — La dysplasie périostale a été individualisée par Porak et Durante qui l'ont séparé des autres dystrophies (rachitisme, achondroplasie), avec lesquels elle était confondue. Elle consiste en un trouble du développement du squelette intéressant la diaphyse des os longs et la voûte cranienne, caractérisé cliniquement par de la fragilité osseuse, des fractures multiples et un développement imparfait de la voûte cranienne; histologiquement, par une absence de développement de l'os périostal complet.

Aspect clinique. — La dysostose périostale n'a été rencontrée que chez de jeunes enfants ou des nouveau-nés : elle n'a pas été décrite chez l'adulte.

Les enfants sont de petite taille : leurs membres sont courts, ramas-

sés, boudinés, parfois épaissis par une adiposité excessive. Le raccourcissement se remarque aussi bien aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Cet aspect micromélique n'est pas dû à un arrêt de développement, mais au raccourcissement des diaphyses par des incurvations, des torsions ou des fractures qui siègent dans leur continuité et respectent toujours les épiphyses. Tantôt les fractures, lors de l'examen, sont anciennes et ne se traduisent que par un cal proéminent masqué par l'adiposité habituelle des sujets, tantôt elles sont récentes et se reconnaissent aux signes habituels, mobilité anormale et crépitation. Les fragments sont en général déplacés en dehors et les déviations se font dans le sens de la convexité antéro-externe.

Les dimensions du crâne sont en général normales ou supérieures à la normale, la racine du nez n'est point enfoncée. Que deviennent ces déformations quand les sujets avancent en âge ? Il est vraisemblable que la plus grande partie succombent dans l'enfance et que les autres arrivés à l'état adulte voient leurs troubles osseux mis sur le compte d'une autre dystrophie, achondroplasie ou rachitisme.

Anatomie pathologique et pathogénie. — Les lésions osseuses atteignent leur maximum sur les os longs, la voûte cranienne, les côtes et la clavicule. Les altérations de la diapnhyse des os longs revêtent deux types : 1° *Un type dysplasique,* où l'ébauche embryonnaire s'est développée normalement et où le processus ossificateur est imparfait. Dans cette variété, l'os est épaissi, massif, incurvé, coudé, par suite raccourci et parfois contourné ; ces déformations sont dues à l'existence de fractures anciennes, plus ou moins régulièrement consolidées, donnant lieu à des épaississements en viroles étagées les unes au-dessus des autres contrastant avec les segments osseux normaux ; de là l'aspect moniliforme que prend la diaphyse. Malgré son aspect massif l'os est flexible et peu résistant; 2° Un *type agénésique* dans lequel la diaphyse est d'une gracilité extrême à enveloppe osseuse mince comme un parchemin, contrastant ainsi avec des épiphyses normalement développées et ayant pour conséquence de donner à l'os *l'aspect d'un sablier :* dans ce cas l'ébauche embryonnaire osseuse est-elle même incomplète.

Des altérations analogues existent sur les côtes, les clavicules, les métatarsiens et plus rarement sur l'omoplate. La voûte cranienne est incomplètement ossifiée, parfois même membraneuse ; le tissu osseux est uniformément dépressible, même crépitant ou parsemé de foyers d'ossification très espacés : le crâne est *parcheminé* ou *papyracé.*

Les examens histologiques de Durante ont montré que l'ossifica-

tion chondrale est normale. Le trouble est limité à l'ossification périostale, et la lésion est d'autant plus marquée qu'on se rapproche du milieu de la diaphyse. Si l'on fait une coupe de l'os, on trouve: 1° une couche externe constituée par le périoste épais, très riche en cellules; 2° une couche mince de tissu compact, ne dépassant guère un demi ou un tiers de millimètre, où les fibres de Sharpey sont calcifiés et servent de supports aux ostéoblastes rangés en jeux de patience, puis en lamelles concentriques qui diminuent d'épaisseur ; 3° une zone centrale formée soit d'un espace médullaire très vaste, à travées osseuses raréfiées, soit d'un tissu spongieux à mailles très lâches. Les lésions peuvent être plus intenses ; la diaphyse n'est plus alors qu'une masse spongieuse, parsemée de noyaux osseux tapissés d'ostéoclastes ou d'ostéoblastes ou même elle est réduite à quelques lamelles discontinues et sans épaisseur. Au niveau des points fracturés en voie de consolidation, on aperçoit des cellules cartilargineuses en train de se calcifier. La moelle osseuse est riche en fibrilles, en leucocytes, en cellules adipeuses, en ostéoclastes qui paraissent jouer un rôle important dans la résorption des travées osseuses. Les mêmes troubles d'ossification existent au niveau des côtes de la clavicule et des os du crâne.

Nature et pathogénie. — Le trouble essentiel de la dysplasie périostale paraît être une évolution anormale de l'ossification, une déviation de l'activité cellulaire imputable à une hyperactivité des ostéoclastes, à une *hyperoscléoplastie* entravant la différenciation normale de l'os et son évolution vers l'état adulte.

Les causes de la dysplasie sont inconnues : s'agit-il d'un trouble d'origine glandulaire, d'un trouble du système nerveux régulateur, d'un vice de développement d'origine infectieuse ou toxique ? Comme pour nombre de dysostoses, la réponse est impossible en l'absence d'antécédents précis.

3° DYSTROPHIE HYPERPLASTIQUE FAMILIALE

Décrite par Drieczysesky en 1913 chez 12 sujets n'appartenant pas à la même famille, elle constituerait un trouble de l'ossification périostale inverse de celui des dysplasies précédentes. Elle est en effet caractérisée par l'hypertrophie de tous les os de membrane. Elle est caractérisée cliniquement : 1° par un crâne acrocéphale avec saillie de l'écaille occipitale, épaississement des os de la face, prognathisme

inférieur ; 2° un épaississement des phalanges des doigts avec raccourcissement et déformations articulaires ; 3° par des déformations de la cage thoracique, volumineuse et globuleuse.

Radiographiquement, on constate que l'ossification des sutures craniennes est prématurée et que les os sont épaissis : à la base du crâne il y a enfoncement considérable de la fosse cérébrale postérieure. Les phalanges sont ossifiées prématurément ; il y a en outre un processus d'ossification périostale hypertrophique.

II. — DYSOSTOSES ENDOCHONDRALES

1° ACHONDROPLASIE

Définition. — L'achondroplasie est un trouble du développement du squelette se manifestant pendant la vie intra-utérine caractérisé par une sclérose des cartilages épiphysaires plus particulièrement des os longs et du bassin, par une synostose prématurée des os de la base du crâne ; elle a pour conséquence des troubles de la croissance portant sur la racine des membres et des déformations craniennes.

Cette déformation fut connue de toute antiquité ; les statues égyptiennes de certains dieux, les statuettes romaines de nains gladiateurs en permettent le diagnostic rétrospectif : la plupart des nains et des bouffons figurés sur les tableaux de la Renaissance étaient des achondroplasiques. Mais la première description scientifique de cette dyschondroplasie est due à Parrot, qui l'étudia chez le fœtus et la sépara du rachitisme ; Porak et Durante en firent l'anatomie pathologique : Pierre Marie donna à cette question une impulsion nouvelle en étudiant l'achondroplasie à l'état adulte.

Symptomatologie. — Pour des raisons encore insuffisamment connues, la vitalité des achondroplasiques en venant au monde est certainement diminuée, un très grand nombre de sujets meurent dans les premières semaines ou dans les premiers mois de leur existence : le nombre de ceux qui résistent est limité. Cette mortalité anormale explique que l'achondroplasie du nouveau-né a paru pendant si longtemps distincte de l'achondroplasie de l'adulte et que l'on ait ignoré le lien qui réunissait ces deux étapes d'une même dysostose, considérées jusque-là comme d'origine différente.

Le nouveau-né achondroplasique a un signalement facile à recon-

naître : micromélie, aspect boudiné et déviation des membres, enfon-

Fig 42. — Squelette de fœtus achondroplasique. (Collection du Pr Ribemont-Dessaignes.)

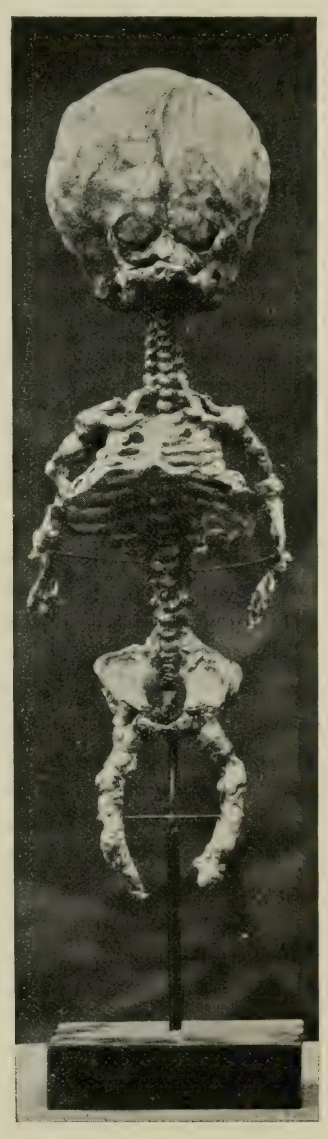


Fig. 43. — Squelette de fœtus achondroplasique. (Collection du Pr Ribemont-Dessaignes.)

cement de la racine du nez, développement du crâne exagéré.

Plus tard, quand *l'achondroplase est adulte*, les traits du tableau clinique sont plus accentués : l'individu est de taille petite, par suite de l'arrêt de développement des membres inférieurs qui fait contraste avec le volume normal du tronc et l'augmentation du volume de la tête. La micromélie est non moins évidente aux membres supérieurs. Quand le sujet est debout, il tient en général ses bras un peu écartés du tronc, ses mains descendent au niveau du grand trochanter, parfois elles atteignent à peine la crête iliaque, ce qui tient à ce que les bras sont courts par rapport aux avants-bras. Les mains ont une morphologie spéciale (Pierre Marie), elles sont petites, mais massives, courtes et épaisses. Les doigts sont presque égaux en longueur ce qui donne à la main un aspect large et carré ; leur base est très rapprochée tandis que leurs extrémités s'écartent à la manière d'un trident.

Les membres inférieurs sont trapus et courts, ils sont fortement arqués, et cette courbure paraît encore exagérée par le développement des masses musculaires antéro-externes. La symphyse pubienne est abaissée par suite du raccourcissement des membres inférieurs. Les pieds sont épais et courts.

Aussi bien aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, la musculature est en général bien développée ; presque exagérée. Les saillies musculaires sont fortement dessinées aux bras et aux cuisses, de sorte que les nains achondroplasiques ont l'aspect d'athlètes minuscules.

La micromélie, dans l'achondroplasie, ne porte pas sur l'ensemble du membre, elle est très marquée sur le segment proche du tronc, de sorte que la cuisse et le bras sont beaucoup plus courts que l'avant-bras et la jambe; au métacarpe et au métatarse, le raccourcissement existe, mais il est proportionnellement moins marqué.

Les dimensions du tronc sont celles d'un sujet normal, cependant les omoplates sont moins développées que de coutume et prennent une certaine part à l'insuffisance de développement du segment rhizomélique. Le dos est aplati tandis qu'il existe une ensellure lombaire plus ou moins forte, due à un mouvement de bascule du sacrum en haut et en arrière et rendue encore plus évidente par l'exubérance des saillies fessières musculeuses et adipeuses. L'obésité est beaucoup plus marquée dans le sexe féminin.

La tête est, en général, volumineuse, disproportionnée avec la taille du sujet ; elle est ronde, brachycéphale, parfois énorme, avec saillie des bosses frontales et pariétales. Par contre la face (tête en poire renversée) est petite, à traits épais, avec un nez épaté, enfoncé à la racine. Il est rare qu'elle donne l'impression d'une hydrocéphalie marquée.

Les organes génitaux sont en général normaux ; aussi les achondroplasiques peuvent-ils se reproduire, mais il y a souvent de la dystocie due au rétrécissement du bassin. Les fœtus expulsés sont dans la moitié des cas achondroplases.

L'état psychique est intact : les sujets sont intelligents, même avisés (Apert) et sagaces, remuants ; ils tirent fort bien partie de leur difformité pour gagner leur vie, ils tiennent dans les cirques le rôle d'acrobates plus ou moins facétieux et adroits, absolument de la même façon qu'ils tenaient à la cour des rois le rôle de bouffons. Chez quelques-uns, on a signalé un léger degré de débilité mentale ; mais il n'y a pas lieu de décrire une psychose achondroplasique à type hypomaniaque comme l'avait voulu Lauze.

Évolution. — Aucun caractère particulier n'attire l'attention sur la croissance des enfants nés achondroplasiques. Les fontanelles sont lentes à se fermer ; les dents apparaissent à l'âge habituel ; la poussée pubérale s'effectue dans de bonnes conditions ; l'embonpoint, un peu exagéré dans l'enfance s'efface. Seules la diminution de la taille et une laxité articulaire prédominant au genou (Kassowitz), font songer à cette dysostose.

L'achondroplasie comporte des degrés ; elle peut être *fruste*, l'harmonie des formes est à peine troublée et la disproportion entre le segment rhizomélique et le segment acromélique du membre n'est visible que pour un observateur attentif. Il existe des *formes partielles* ou la dysostose est très localisée ; un grand nombre d'auteurs les font rentrer dans le rachitisme. D'ailleurs l'achondroplasie n'existe pas toujours à l'état isolé; elle s'associe à d'autres malformations ou à d'autres dystrophies, myxœdème, rachitisme, mongolisme, elle coexiste avec des lésions thyroïdiennes, principalement les goitres ; Cape a même cité un cas où l'hérédité goitreuse accompagnait l'hérédité achondroplasique.

Examen radiologique. Anatomie pathologique. — Comme Parrot l'a bien montré, l'achondroplasie est une dystrophie du cartilage primordiale, contemporaine de la première poussée ostéogénétique. c'est-à-dire correspondant au troisième ou au cinquième mois de la vie fœtale. Il y arrêt du processus d'ossification du cartilage épiphysaire : sa conséquence est l'arrêt du développement de l'os en longueur, tandis que son accroissement en épaisseur, d'origine périostique continue. Ainsi s'expliquent les modifications du squelette constatées

soit à l'examen radioscopique, soit à l'examen direct ; les os épargnes sont les côtes, les frontaux, les pariétaux, l'écaille occipitale, c'est-à-dire ceux où la phase cartilagineuse fait défaut.

A l'examen radioscopique ou direct chez le fœtus achondroplasique, la diaphyse des os longs est courte, cylindrique avec une extrémité élargie, parfois développée en cupule, nettement séparée par un intervalle très large et très clair des épiphyses, dont la transparence est augmentée : le même aspect se retrouve à l'examen des phalanges et des métacarpiens qui sont carrés au lieu d'être rectangulaires. Les déformations sont parfois très accentuées au point que l'os n'acquiert que la moitié de sa longueur accoutumée.

Les diaphyses sont épaissies, elles sont irrégulières avec des dépressions et des saillies dues au développement des insertions musculaires. Une particularité propre aux achondroplasiques est la position élevée de la tête du péroné, qui, pour Apert, n'est que la persistance d'un état normal à la huitième semaine. On a constaté aussi l'ascension de l'extrémité supérieure du radius.

Par suite de l'arrêt de développement du cartilage épiphysaire, la liaison entre la diaphyse et l'épiphyse n'est point aussi intime qu'elle devrait être ; les fragments osseux plus lâchement mis basculent l'un sur l'autre, de là des coudures ou des inclinaisons qui donnent à certaines extrémités, comme les extrémités supérieures et inférieures du radius et du cubitus une forme en S ou en Z.

Au crâne,la synostose des os de la base est précoce, la soudure sphéno-basilaire s'accompagne de la soudure des condyles de l'occipital avec l'écaille, de telle sorte qu'il y a inégalité de proportion entre l'occipital inférieur raccourci et l'occipital supérieur développé normalement; de là l'élargissement de la partie supérieure du crâne (bosses frontales, bosses occipitales), par rapport à sa base.

Pendant la croissance les déformations s'atténuent ; *chez l'adulte*, les caractéristiques du squelette sont identiques, en général, mais contrairement à ce qu'existe chez l'enfant, les diaphyses sont rectilignes ; quant aux coudures elles sont d'angle aigu et voisines de l'épiphyse, les phalanges des doigts sont d'égale longueur. Le raccourcissement des segments rhizoméliques, arrivé à son état définitif, est considérable, l'indice radio-huméral, c'est-à-dire le rapport

$$\frac{\text{Longueur de radius}}{\text{Longueur du l'humérus}} \times 100,$$

qui normalement est de 84 peut s'élever jusqu'à 100 et 140 ; de même l'indice fémoro-tibial

$$\frac{\text{Longueur du tibia}}{\text{Longueur du fémur}} \times 100$$ est de 105 à 120. Au niveau des os du carpe, il y a souvent une brièveté anormale du quatrième métacarpien. Le crâne est brachycéphale ; la base du crâne présente deux caractéristiques : 1° la brièveté de l'os basilaire presque vertical, de sorte qu'il existe une véritable cyphose basilaire ; 2° l'étroitesse du trou occipital.

Quant aux déformations du bassin, elles consistent en une diminution absolue de tous les diamètres et relative du diamètre antéro-postérieur du détroit supérieur. Souvent ce dernier atteint 6 ou 7 centimètres.

Les lésions microscopiques, au niveau de la zone d'ossification chondrale (1), consistent en : 1° la transformation en une bande fibreuse de la zone de prolifération et étouffement de la cellule cartilagineuse par l'exubérance du tissu fibreux ; 2° l'amoindrissement de la zone de rivulation où les colonnes cellulaires sont réduites à 3 ou 4 éléments et où la substance hyaline interstitielle s'imprègne de sels calcaires : il y a présence dans cette zone de nodules cartilagineux particuliers (Durante) composés de cellules cartilagineuses, plus volumineuses que les cellules normales, entourés d'une substance interstitielle fibrillaire, semée de couches concentriques, de cellules cartilagineuses ; 3° irrégularité de la zone d'ossification, diminution du nombre des cellules, transformation calcaire de placards de substance interstitielle, présence de bourgeons médullaires vasculaires provenant de la transformation des nodules cartilagineux de la couche précédente, laxité et minceur des trabécules servant de support aux ostéoblastes. L'ossification périostale est active et se rapproche de la normale (Durante). elle serait même hyperactive pour Apert et la transformation fibreuse de la zone du cartilage indifférent est due à des émanations fibro-conjonctives, d'origine périostale entravant l'ossification endochondrale.

(1) A l'état normal, la zone d'ossification chondrale comprend 3 couches successives : une zone de prolifération composée de cellules du cartilage indifférent, entourées d'une substance hyaline interstitielle, 2° une zone de rivulation formée de colonnes régulières de 40 à 60 cellules, les plus grosses rapprochées de la zone d'ossification et de substance hyaline ; 3° de la zone d'ossification ou couche ossiforme, en rapport avec la moelle osseuse qui envoie entre les colonnes cellulaires des anses vasculaires ; les cloisons hyalines se calcifient.

Étiologie. Nature et pathogénie. — L'achondroplasie peut être accidentelle, mais le nombre des cas hérédo-familiaux observés augmente chaque jour, l'hérédité est paternelle ou maternelle ; la déformation peut sauter une génération. Il peut y avoir alternance d'enfants sains et achondroplasiques ; dans un accouchement gémellaire on a vu un des enfants achondroplase tandis que l'autre était normalement constitué.

Avant de discuter quelle est la nature de l'achondroplasie, il y a lieu de se demander s'il n'existe qu'une seule variété d'achondroplasie. Les types morphologiques d'achondroplasiques ne sont pas identiques ; aussi est-on d'accord pour en distinguer deux variétés.

1° La variété typique, celle qui sert de base à la description (achondroplasie vraie d'Apert, dysplasie épiphysaire de Variot) où la tête est volumineuse, le cartilage de conjugaison aminci, où l'ossification n'est pas retardée.

2° La variété atypique (achondroplasie atypique d'Apert, achondroplasie permanente vraie de Variot) où la tête est normale, la micromélie toujours rhizomélique avec retard dans l'ossification.

D'autre part, on a décrit des *achondroplasies tardives* qui n'auraient point pour origine une altération du cartilage primordial, ne seraient pas contemporaines de la première poussée ostéogénique (vers le 5e mois), mais qui seraient due à une altération se produisant dans la seconde période de la vie fœtale ou même plus tardivement.

Quelle est la cause initiale de l'achondroplasie ? Trois groupes d'hypothèse ont été émises : 1° **Les théorie endocriniennes** mettent en cause une glande vasculaire sanguine thyroïde, thymus ou pituitaire. La théorie *thyroïdienne* (Leblanc) se heurte à deux objections : l'absence de tout symptôme d'hypothyroïdie chez la plupart des achondroplasiques, l'échec habituel de la médication thyroïdienne.

La théorie de *l'origine génitale* (testicule ou ovaire) se fonde sur l'hypertrophie des glandes génitales chez les hommes et chez les femmes achondroplases et admet un trouble de la sécrétion de la glande interstitielle (hyper ou dysfonctionnement). Elle ne s'appuie que sur les expériences de Dor et Maisonneuve qui obtiennent par injection de liquide orchitique chez les animaux une stérilisation du cartilage de conjugaison et une réduction de la taille.

2° **La théorie infectieuse** met en cause une sclérose du cartilage due à une maladie infectieuse, le plus souvent chronique, comme la syphilis ou la tuberculose (Durante).

3° **La théorie dystrophique primitive** se dédouble en deux autres : A) pour les uns (de Buck, Parrot), l'achondroplasie est une dystrophie pathologique de même ordre que les dystrophies musculaires qui constituent le groupe de myopathies. B) Les autres y voient une dystrophie accidentelle, une malformation. Pour Parrot, qui admet une achondroplasie pathologique, il y aurait une achondroplasie qui serait le rappel d'un type ancestral de races disparues, les pygmées de l'antiquité.

Pour Apert l'achondroplasie serait une malformation primitive capable de se transmettre par mutation : elle existe chez les animaux, moutons ancons, veaux bouledogues et les éleveurs, par sélection, sont arrivés à créer des races d'achondroplasiques. Il en serait de même dans l'espèce humaine ; mais les achondroplasiques ne sont pas nombreux par suite de deux obstacles à leur développement : la dystocie des parturientes et la fragilité des nouveau-nés.

Traitement. — La seule thérapeutique tentée jusqu'ici est l'opothérapie sous toutes ses formes : corps thyroïde, moelle osseuse, hypophyse. Dans l'immense majorité des cas elle s'est montrée inefficace.

2° EXOSTOSES OSTÉOGÉNIQUES

Définition. — Les exostoses ostéogéniques sont des productions osseuses, saillantes, généralement héréditaires et symétriques apparaissant sur le squelette pendant la période de croissance. Cette définition les sépare nettement des autres hyperostoses et des exostoses non ostéogéniques qui sont indépendantes de la croissance de l'individu et relèvent de facteurs divers : car les exostoses ostéogéniques constituent une dystrophie idiopathique au contraire des fausses exostoses, toujours symptomatiques. Parmi ceux qui les ont étudiés, il nous faut citer Broca, Nélaton, Poncet et Ollier ; la thèse de Reubsaët résume la plupart des observations parues en 1909.

Symptomatologie. — Plus fréquentes chez les garçons que chez les filles, les exostoses vraies se montrent aux périodes où la croissance est particulièrement active, entre la dixième et la vingtième année. Exceptionnellement, elles ont été signalées au moment de la naissance et dans le premier âge.

Les sujets s'en aperçoivent souvent par hasard, à ce qu'elles forment

des tumeurs plus ou moins superficielles perceptibles à la palpation, faisant corps avec l'os sous-jacent, leur nombre est parfois considérable; on a pu en compter 150 chez le même individu. Leur volume et leur forme sont très variables; petites, elles donnent au palper la sensation d'un semis de granulations à la surface des os; grosses elles constituent des masses du volume d'une noix, d'une orange ou même d'une tête d'enfant, elles s'implantent sur une base plus ou moins large et peuvent être pédiculées ; quelquefois recourbées en un long crochet, elles vont s'implanter par leur extrémité libre sur l'os où elles siègent.

Les exostoses ostéogéniques sont symétriques, sans que cette règle soit absolue, elles acquièrent souvent un développement prédominant d'un côté ; elles naissent au voisinage des épiphyses les plus fertiles (Ollier), c'est ce qui explique qu'elles siègent au voisinage du genou au membre inférieur et qu'elles respectent le coude au membre supérieur. C'est au niveau de l'extrémité inférieure du fémur, de l'extrémité supérieure du tibia, de l'extrémité inférieure du radius et de l'extrémité supérieure de l'humérus que leur floraison est plus abondante : au genou, elles ont une telle exubérance qu'elles prennent la forme et l'aspect de stalagmites qui s'élèvent du fémur et de stalactites qui descendent du plateau tibial. Aux extrémités, elles se greffent sur les os longs du métacarpe, du métatarse et des phalanges, à l'exclusion des massifs du carpe et du tarse. Au tronc, leurs localisations de prédilections ont le rachis, les faces interne et externe de l'omoplate ; sur le bassin, elles se rassemblent sur les crêtes iliaques, à la face profonde du pubis et peuvent devenir une cause de dystocie. Leur consistance est celle de l'os, les malades disent qu'au début elles étaient molles et sont devenues de plus en plus dures. Elles sont en général entourées de tissu conjonctif, mais il n'est pas rare qu'elles soient coiffées d'une véritable bourse séreuse formant à leur surface une tumeur allongée et fluctuante, au niveau de laquelle on sent une sorte de crépitation ; très rarement elle communique avec la synoviale articulaire voisine à la suite d'usure due aux frottements de la jointure. Les bourses séreuses peuvent s'enflammer et donner lieu à des erreurs de diagnostic.

Les exostoses sont indolores dans la plupart des cas ; leur croissance s'accompagne parfois d'une simple gêne. Elles peuvent causer des troubles fonctionnels divers ; ils sont en général d'origine mécanique, les exostoses limitant le libre jeu des articulations voisines ; si elles s'enflamment elles sont le point de départ de contractures musculaires, plus ou moins intenses ; elles sont l'origine de ces douleurs vagues auxquelles on a donné le nom d'irritation musculaire. Enfin, dans certains cas, elles compriment les nerfs ou les vaisseaux, occasionnant des

névralgies ou des paralysies, des troubles circulatoires consistant en tuméfaction et œdème ; leur développement peut provoquer des perforations, qui sont l'origine d'anévrysmes circonscrits, exceptionnellement diffus. Le siège habituel de ces anévrysmes est le creux poplité. Quand elles évoluent vers la peau, elles peuvent l'ulcérer et donner lieu à des infections secondaires.

Elles ne régressent jamais : elles sont susceptibles de se transformer en tumeurs malignes à type d'enchondrome ou d'enchondro-sarcomes.

L'examen radioscopique est indispensable pour apprécier le siège, le forme, le volume et le nombre des exostoses. Elles donnent lieu à des ombres plus ou moins épaisses suivant la densité du tissu dont elles sont formées ; au centre on peut déceler des arborescences du tissu compact.

Les exostoses ostéogéniques coïncident, presque constamment avec d'autres malformations du squelette. La taille des malades est en général au-dessous de la moyenne ; les os sur lesquels siègent la tumeur n'atteignent pas leur volume normal ; suivant la loi formulée par Bessel Hagen, le squelette de ces sujets perd en longueur ce qu'il disperse en exostoses, ce qu'il gagne en néoformations. Les os longs épargnés sont souvent le siège d'incurvations et leurs épiphyses sont toujours augmentées. Aux extrémités les mains ont parfois l'aspect en trident par suite de troubles dans le développement des doigts; les anomalies des orteils, la présence d'orteils surnuméraires ne sont pas rares.

Le crâne est en général normal, les incurvations de la colonne vertébrale, lordose ou cyphose, sont fréquentes.

A l'examen radioscopique, certaines de ces lésions osseuses rappellent le rachitisme ; il y a parfois bouleversement du cartilage de conjugaison.

A part les lésions osseuses, la seule particularité clinique intéressante à noter est la coexistence avec elles de modifications de volume de la glande thyroïde, goitre, atrophie thyroïdienne, goitre exophtalmique (1 cas).

Anatomie pathologique. — Elle est encore très incomplète parce que la plupart des exostoses qui ont été enlevées et examinées étaient le siège de dégénérescence maligne. La notion essentielle, qui découle des examens pratiqués, est que les *exostoses ostéogéniques sont le résultat d'une déviation du développement du cartilage de conjugaison ;* elles passent par les phases habituelles du développement du tissu osseux normal ; le centre de l'exostose se médullise et sa cavité

s'élargit et se fond parfois avec la grande cavité médullaire de la diaphyse.

Les exostoses, multiples d'origine infectieuse ou inflammatoire, ont en général une origine périostée et n'ont point par conséquent la même structure que les exostoses ostéogéniques. Quant aux ostéomes, ils en diffèrent en ce que leur structure n'est identique à aucune autre des formations osseuses normales de l'organisme.

Étiologie et pathogénie. — Cette dystrophie osseuse est en général héréditaire et se transmet parfois pendant des générations successives ; il y a des cas où l'hérédité est collatérale, il n'est pas rare que d'autres malformations osseuses existent dans la même famille. Aucune cause adjuvante provocatrice ne peut être incriminée.

Quelle est la cause de cette déviation de l'activité ostéogénétique ? On a tenté de la rattacher au rachitisme en raison de la coexistence des déformations osseuses, des incurvations des os longs qui accompagnent les exostoses : les troubles gastro-intestinaux qui sont à la base du rachitisme n'existent point chez les porteurs d'exostoses, il s'agit d'états morbides différents.

Trois théories principales méritent de retenir l'attention, ce sont : la *théorie tératologique*, la *théorie thyroïdienne* et la *théorie infectieuse*. La première, soutenue par Cohnheim, explique le processus par l'inclusion de parcelles cartilagineuses dans le tissu osseux au moment où se forment les ébauches articulaires et par le développement hypertrophique de ces îlots cartilagineux. Pour d'autres, la formation tératologique ne serait que la reproduction d'un type apophysaire ancestral.

La théorie thyroïdienne n'a d'autres preuves que l'existence des productions ostéogéniques dans les familles de thyroïdiens.

L'idée d'une dystrophie due à l'existence d'une infection générale, comme la tuberculose, chez les ascendants ou même pendant la vie intra-utérine a rallié la plupart des suffrages : de fait, la fréquence de la tuberculose dans les antécédents des sujets exostosiques est vraiment exceptionnelle. Cette théorie d'ailleurs ne doit point être opposée à la conception thyroïdienne en raison du rôle joué par la tuberculose dans la provocation des lésions thyroïdiennes de l'enfant.

Diagnostic. — Les exostoses multiples non ostéogéniques. — Le diagnostic est facile avec les exostoses de cause locale ou d'origine traumatique en raison de l'antécédent initial : il en est de même des hyperostoses syphilitiques, des périostoses et des nouures du rachitisme. Il peut se poser avec la sarcomatose osseuse ; parfois

même une biopsie est nécessaire. La croissance des chondromes et des ostéomes en dehors de la période de développement osseux suffit à les éliminer. La myosite ossifiante est une maladie rare et le processus ossificateur est franchement prédominant dans les masses musculaires.

Il est au contraire très difficile de différencier les exostoses ostéogéniques vraies des *exostoses ostéogéniques multiples ou fausses exostoses ostéogénitiques de Poncet.* Les éléments du diagnostic résident dans les caractères suivants des fausses exostoses qui s'opposent à ceux qui ont été décrits comme appartenant aux vraies : Rarement héréditaires, elles surviennent vers l'époque de la vingtième année, sont consécutives à une maladie infectieuse aiguë (rhumatisme, fièvre typhoïde, variole, blennorrhagie) ou chronique, tuberculose ou syphilis. Elles sont presque toujours d'origine périostique et non d'origine épiphysaire, elles sont constituées par du tissu osseux présentant des traces d'ostéite très nette. Elles siègent de préférence sur les os de membrane, à la surface externe des os du crâne où elles peuvent être très nombreuses, ou dans la continuité de l'os. Leur évolution s'accompagne de phénomènes douloureux spontanés, elles sont sensibles à la palpation : elles sont susceptibles de s'enflammer et évoluent vers la suppuration : mais elles peuvent aussi régresser

3° DYSCHONDROPLASIE

Sous ce nom Ollier et son élève Molin (1899) ont décrit une dystrophie qu'ils opposent à l'achondroplasie et qu'ils rapprochent des exostoses ostéogéniques.

Cliniquement ses traits distinctifs sont d'apparaître à la période de croissance et de donner lieu à des arrêts d'accroissements partiels du squelette. Les phalanges sont le siège de déformations légères, mais constantes : les os longs présentent des courbures genu vulgum, coxa vara, tandis qu'il existe au niveau des épiphyses des nodosités et des boursouflures dues à la présence de véritables chondromes s'ossifiant lentement et développés dans les points où il n'y a pas de cartilages.

Cette affection n'est pas encore nettement classée. Durante ne partage point l'opinion d'Ollier et la fait rentrer dans le cadre du rachitisme ou de la syphilis.

III. — DYSOSTOSES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

OSTÉOPSATHYROSE

Définition. — Le mot d'ostéopsathyrose (Lobstein) pris dans son sens étymologique veut dire friabilité osseuse ; il a été appliqué à une affection souvent héréditaire et familiale caractérisée par une fragilité essentielle des os.

Symptomatologie. — Rare en France, plus fréquente en Angleterre, en Allemagne, aux États-Unis, l'ostéopsathyrose survient chez des enfants de 2 à 16 ans. Elle se manifeste par des fractures survenant à la suite d'un choc léger, d'un effort musculaire insignifiant, d'un mouvement vif en s'habillant ou en jouant. Ces fractures se produisent plutôt sur les os longs que sur les os courts ; elles sont en général nombreuses et multiples, si bien que certains malades peuvent avoir, au cours de leur existence, 20, 31 jusqu'à et 41 fractures siégeant sur différents os ; la jambe d'un des malades observés s'était brisée plus de 20 fois. Les fractures s'accompagnent des signes fonctionnels habituels, gonflement, douleur, impotence fonctionnelle ; le déplacement est peu marqué, ce qui tient à ce qu'en général la fracture est sous périostée. La radiographie montre un trait de fracture normal, la transparence de l'os est augmentée. Dans la grande majorité des cas la consolidation s'effectue dans les délais normaux et se fait sans apparence de cal, de sorte qu'il ne reste aucune trace de l'accident. Un cal vicieux se rencontre rarement ; un retard de la consolidation, comme dans une observation où elle a demandé 2 ou 3 ans est tout à fait exceptionnelle.

La friabilité osseuse diminue à mesure que le sujet avance en âge et que l'ossification se complète ; elle disparaît souvent à l'âge adulte.

Nature et pathogénie. — En dehors de la notion héréditaire et familiale, car l'aptitude morbide peut se transmettre pendant plusieurs générations, l'origine de cette altération des os est mal élucidée. Elle coïncide dans certaines familles avec l'ostéomalacie et le rachitisme ; on a incriminé tour à tour dans sa production la syphilis, la scrofule, la goutte des ascendants ; l'hypothèse d'une dystrophie d'origine nerveuse (Moreau) a été émise.

Son anatomie pathologique est mal connue ; Porak et Durante veulent la faire rentrer dans la dysplasie périostale. Pour Apert le processus

fondamental de l'ossification n'est point touché ; le remaniement de l'os sous l'influence des ostéoblastes est vicié de sorte que le dépôt de nouveaux systèmes de la moelle osseuse (système de Havers) est absent ou incomplet. Ce trouble d'origine ostéoblastique ne serait que temporaire, puisque les os se solidifient au moment de la puberté.

Traitement. — Il est purement symptomatique, et la base en est la médication r calcifiante : sels de chaux, préparations phosphorées, huile de foie de morue. L'opothérapie, surtout thyroïdienne, est encore à essayer. Quant au traitement local il est du domaine chirurgical.

LES SYNOSTOSES CRANIENNES ET LEURS SYNDROMES PATHOLOGIQUES

Les anomalies de développement de la boîte cranienne n'ont souvent qu'une importance morphologique et qu'un intérêt pour l'anthropologiste. Leur étude ne devient nécessaire pour le médecin que lorsqu'elle s'accompagne de troubles pathologiques, c'est le cas des synostoses craniennes qui sont susceptibles de donner lieu à des syndromes cliniques divers.

Le trait caractéristique de ces synostoses, pour Frassetto, est d'avoir un substratum anatomo-pathologique commun ; la disparition des sutures coïncidant avec une hypervascularisation et une hyperostose secondaire des os précocement suturés. Bertolotti qui a fait de très nombreux travaux sur cette question range volontiers toutes ces anomalies suturales dans l'oxycéphalie qui constituerait une dénomination commune à tous ces syndromes. Cette conception n'est point admise par tous ; Crouzon et Chatelin différencient nettement le syndrome qu'ils ont décrit sous le nom de dysostose cranio-faciale de l'oxycéphalie. Dans ce chapitre nous étudierons successivement ;

1° *L'oxycéphalie ;*
2° *La trigonocéphalie ;*
3° *La scaphocéphalie ;*
4° *La dysostose cranio-faciale héréditaire.*

OXYCÉPHALIE

Définition. — L'oxycéphalie ou crâne en tour ou turrocéphalie est un syndrome caractérisé par l'accroissement du crâne en hauteur,

conséquence d'une soudure prématurée des sutures latérales du crâne.

Individualisée par Virchow, elle a été bien étudiée en France par Patry ; en Italie, elle a fait l'objet de nombreux travaux de Bertolotti qui en a précisé l'origine et les caractères radiologiques.

Étude clinique. — L'affection débute en général dans l'enfance entre 3 et 5 ans par un affaiblissement de la vue ; elle est caractérisée : 1° par des modifications morphologiques du crâne ; 2° par des symptômes oculaires.

1° La forme du crâne est typique ; il est allongé en pain de sucre dans son diamètre vertical et aplati dans son diamètre transversal comme s'il avait été serré entre deux planches (Romme).

Il se présente sous trois types principaux :

a) Dans le type habituel le périmètre horizontal est circulaire, le front est élevé et vertical ;

b) Dans un deuxième type ; l'aspect est voisin de celui du crâne microcéphale, le crâne est arrondi, le front s'élève obliquement en arrière ;

c) Dans un troisième, le diamètre antéro-postérieur est réduit, le crâne est développé en hauteur et un peu en largeur, surtout dans sa moitié antérieure.

Le nez est quelquefois allongé verticalement et aplati, le maxillaire supérieur est recourbé en avant.

2° Les symptômes oculaires ont été bien décrits par Patry : il peut y avoir :

1° *Névrite optique* simultanée pour les deux yeux, parfois unilatérale, parfois plus marquée d'un côté que de l'autre. Elle survient à des âges variables ; précoce, elle se montre dans la première enfance ; tardive, elle ne se révèle qu'à l'âge de 35 ou 40 ans ;

2° Une *atrophie optique* secondaire diagnostiquée par la lésion papillaire ;

3° Des signes oculaires accessoires, exophtalmie peu marquée, strabisme divergent, diminution d'ouverture de la fente palpébrale, nystagmus.

Les symptômes nerveux sont en général absents, quoiqu'on ait signalé des convulsions, de la céphalée persistante ; l'intelligence est intacte, à part quelques cas exceptionnels où l'idiotie a été signalée.

Étude radiologique. — Le syndrome radiologique de l'oxycéphalie est des plus caractéristiques.

Dans la région de la voûte, le bregma est saillant, la région tempo-

ralc est refoulée en avant. La face interne de la calotte cranienne est amincie, les impressions digitales sont nombreuses et parfois même il est possible (Chatelin) de reconnaître à la surface externe le modelage des circonvolutions. Les sillons vasculaires sont profonds, ainsi que les cavités des granulations de Paecchioni.

A la base, il y a enfoncement du corps du sphénoïde et de la selle turcique ; la fosse cérébrale moyenne vient se placer à peu près au même niveau que la fosse cérébrale postérieure. Il existe ainsi une lordose basilaire qui ne se rencontre dans aucun autre malformation pathologique du crâne.Tous les sinus sont à peu près oblitérés et disparaissent.

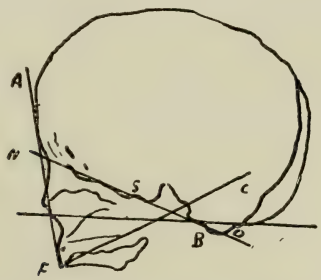


Fig. 44. — Oxycéphalie. Profil du crâne. D'après un schéma de Chatelin.

A la face, le maxillaire supérieur est allongé dans sa partie sous-nasale et recourbé en avant. Le sinus maxillaire est réduit et la voûte palatine est ogivale. L'angle facial radiologique qui, à l'état normal, est certainement de 54 à 55° est de 60 à 62° chez les oxycéphaliques.

Étiologie. Pathogénie et anatomo-pathologie. — L'oxycéphalie n'est point une affection rare ; si l'on veut se livrer à des investigations dans les asiles d'aveugles, il est facile d'en trouver de nombreux spécimens ; elle peut être héréditaire, pour Bertolotti elle est familiale.

C'est un syndrome qui relève de mécanismes multiples et de pathogénies diverses.

1° *L'oxycéphalie est dans certains cas une anomalie tératologique* coïncidant d'ailleurs avec d'autres malformations de même ordre, bec-de-lièvre, etc.

2° Elle peut être due à des *altérations des glandes endocrines ;* elle coïncide avec le rachitisme, l'adénoïdisme et peut-être la tuberculose. On a signalé sa coïncidence avec le goitre exophtalmique ;

3° Elle peut, comme le pensait Virchow, résulter de syndromes méningés ou coïncider avec eux.

Quel que soit son mécanisme, le *substratum anatomo-pathologique* est toujours le même, il y a disparition des sutures latérales, hypervas. cularisation et hyperostose secondaire des os frappés par la synostose. Dans une autopsie de Kütner, les os de la calotte cranienne avaient la minceur d'une feuille de papier, l'os était criblé de trous traversés par les vaisseaux néoformés.

Quant à l'atrophie papillaire, elle a été attribuée par les uns à un rétrécissement du canal optique, par les autres (Bertolotti), à l'hypertension intra-cranienne qui amènerait une atrophie de type spécial se traduisant par une coloration grisâtre particulière de la papille.

Traitement. — Lorsqu'il existe des troubles papillaires, une intervention est indispensable, la ponction lombaire est insuffisante, il faut avoir recours à la trépanation ou mieux encore à la ponction du corps calleux proposée par Anton et von Bramann. Une trépanation de très petit diamètre, juxta-médiane, est pratiquée à la partie supéro-antérieure du crâne; la dure-mère est incisée, une sonde de métal souple est glissée le long de la face interne de l'hémisphère jusqu'au corps calleux ; les espaces ventriculaires communiquent ainsi avec les espaces sous-arachnoïdiens.

TRIGONOCÉPHALIE

Décrite par Welcker et Barkow, elle est constituée par une synostose prématurée des deux moitiés de l'os frontal ; la face supérieure du crâne prend alors l'aspect d'un triangle dont l'angle antérieur est constitué par une bosse frontale médiane, résultat de la fusion des deux bosses frontales normales et les angles postérieurs par les deux bosses occipitales.

La trigonocéphalie s'accompagne parfois de troubles de l'odorat, de troubles du goût, plus rarement de troubles de la vue analogues à ceux de l'oxycéphalie et d'un syndrome d'hypertension cranienne analogue à celui de l'hydrocéphalie.

Elle est la conséquence d'un trouble congénital, car à la naissance les bosses frontales sont distinctes. Il y a des formes incomplètes qui sont dues à une synostose prématurée dans les premiers stades de la vie de l'enfant.

SCAPHOCÉPHALIE

La scaphocéphalie (Humboldt, Guisti, Topinard) est due à la synostose prématurée de la suture sagittale. Sa conséquence est l'exagération du développement du crâne dans le sens antéro-postérieur et son arrêt de développement dans le sens transversal. La voûte cranienne prend alors la forme d'une coque de navire. Cette déformation ne s'accompagne en général d'aucun trouble pathologique.

DYSOSTOSE CRANIO-FACIALE HÉRÉDITAIRE

Définition et historique. — La dysostose cranio-faciale a été décrite par Crouzon en 1912 ; son histoire est exposée dans la thèse inaugurale de Chatelin, 1914.

Elle est essentiellement constituée par trois ordres de symptômes :

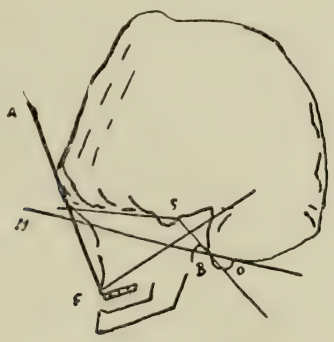


Fig. 45. — Crâne dans la dysostose cranio-facial héréditaire d'après un schéma de Chatelin.

1° Les déformations du crâne ; 2° les malformations faciales ; 3° les lésions oculaires autour desquelles se groupent des symptômes accessoires.

Étude clinique. — 1° *La déformation du crâne* consiste en une bosse arrondie de volume modéré (une petite mandarine chez l'adulte), occupant le bord supérieur de l'os frontal au niveau de la fontanelle antérieure et se prolongeant parfois latéralement par une

crête qui vient finir sur les os pariétaux: en dehors de cette déformation singulière il n'existe qu'une brachycéphalie très accentuée se manifestant par un élargissement et un évasement de la région temporo-pariétale.

2° *Les malformations multiples de la face* donnent aux malades un aspect tout à fait caractéristique « en tête d'oiseau ». Le nez est élargi à sa racine, il est arqué en bec de perroquet chez presque tous les sujets. Il existe un prognathisme du maxillaire inférieur assez prononcé tandis que la lèvre supérieure est courte et sur un plan postérieur. Il en résulte une saillie marquée de la lèvre inférieure, qui projette l'arcade dentaire inférieure en avant de la supérieure plus courte. La dentition est normale.

3° *Les troubles oculaires* consistent en une exophtalmie très marquée, les yeux sont saillants, gros, à fleur de tête. La protrusion du globe s'accompagne souvent de troubles de la musculature extrinsèque de l'œil et de lésions du nerf optique. Le strabisme divergent est la règle ; il est permanent ou intermittent. La musculature intrinsèque est en général indemne. Quant au nerf optique, son atteinte est variable suivant les cas, mais il n'y a pas en général cécité. Les lésions constatées sont la stase papillaire et l'atrophie optique.

4° *Les symptômes accessoires* se montrent à certaines périodes de l'évolution de la maladie. Les sujets ont dans leur enfance ou dans leur adolescence des céphalées et des migraines. On a observé des crises épileptiformes au début. En général l'intelligence est intacte. Ces déformations craniennes sont isolées et ne coïncident généralement pas avec d'autres lésions du squelette; cependant, des déformations rachitiques ont été notées.

Dans une de ses observations, Crouzon signale l'hypertrophie du corps thyroïde. Dans un cas inédit qui nous est personnel, le goitre et l'exophtalmie étaient si nets qu'ils firent porter le diagnostic de goitre exophtalmique chez une malade atteinte de dysostose cranio-faciale. L'association des deux syndromes a été signalée.

Examen radiographique. — Il fait apparaître nettement en l'absence d'autopsie les altérations des différents massifs osseux.

La voûte cranienne vue de profil ressemble à un casque par suite de l'élévation presque verticale du frontal jusqu'à la bosse observée chez tous les malades. Au niveau de la région frontale, une des particularités à noter dans la texture des os est l'amincissement de la paroi osseuse et la présence d'impressions digitales profondes.

A la base,le plan ethmoïdal est fortement incliné en bas et en arrière,

feuilleté et irrégulier composé de lames imbriquées, qui forment des degrés ; la selle turcique est agrandie; le rocher transversal, ramassé et trapu. Le fosse cérébelleuse est peu profonde, les sinus du crâne sont relativement peu développés.

A la face, la cavité orbitraire est réduite en profondeur, ce fait est la conséquence de l'inclinaison plus marquée de la paroi supérieure et de l'inclinaison verticale de la petite aile du sphénoïde qui ferme l'orbite. La paroi inférieure de l'orbite est soulevée par le sinus maxillaire très largement développé. La partie antérieure sous-nasale, peu développée, est en retrait sous le maxillaire inférieur normal.

En résumé, il y a, d'après Chatelin : 1° du côté de la voûte, synosostose prématurée, amincissement de la paroi osseuse, des impressions digitales très marquées ; 2° du côté de la base, une cyphose basilaire ; 3° du côté du massif facial, une réduction de la cavité orbitaire, atrophie partielle du maxillaire supérieur avec prognathisme de la mâchoire inférieure.

Évolution. — La déformation semble apparaître après la naissance ; les enfants en naissant sont en apparence normaux, ce n'est que plus tard que se produit la fermeture précoce des fontanelles : cependant l'exophtalmie existerait dès la naissance. Les déformations sont définitives et se fixent ensuite. Quant aux lésions oculaires, elles sont variables et sont loin d'être constantes et fatales.

Étiologie et pathogénie. — La dysostose n'est pas une affection congénitale au sens vrai du mot, mais c'est une maladie héréditaire et familiale. Elle se fait en ligne directe ou collatérale ; on peut rencontrer l'hydrocéphalie chez d'autres membres de la famille.

Dans les cas de Crouzon et Chatelin, la syphilis ne semble pas devoir être incriminée comme facteur de dystrophie. Pour eux, il s'agit d'une malformation rentrant dans les anomalies héréditaires, d'une malformation tératologique.

Dans un cas personnel, il existait des antécédents de syphilis héréditaire incontestables et des antécédents thyroïdiens (goitre à trois générations). La présence de ces deux facteurs simultanés a-t-elle joué un rôle ? Il est d'autant plus permis de se le demander qu'il existait un goitre chez une des malades de Crouzon.

Traitement. — La thérapeutique, en dehors d'une tentative de traitement spécifique, dans les premiers mois, paraît impuissante. Dans les cas qui s'accompagnent d'hypertension intracranienne et de stase

papillaire, la ponction du corps calleux qui met en communication les espaces ventriculaires et sous-arachnoïdiens peut trouver des indications.

DIAGNOSTIC DES SYNOSTOSES PATHOLOGIQUES DU CRANE

Il comprend :

1° *Le diagnostic des synostoses avec les affections qui peuvent les simuler.*

2° *Le diagnostic des synostoses entre elles et avec la synostose cranio-faciale.*

1° Diagnostic des synostoses avec les affections qui peuvent les simuler.

Les *hyperostoses localisées* sont faciles à reconnaître. Le type en est l'*hémicraniose* décrite par Brissaud et Lereboullet en 1903 ; deux caractères s'y rencontrent qui sont capables de la faire confondre avec les synostoses : l'exophtalmie et la tuméfaction osseuse. Dans l'hémicraniose la tumeur est latérale et localisée, tandis que dans toutes les synostoses elle est générale et non localisée, médiane dans la dysostose cranio-faciale, symétrique dans les autres. D'ailleurs, l'hémicraniose ne paraît constituer qu'un chapitre des hyperostoses craniennes accompagnant les tumeurs cérébrales, c'est-à-dire que des caractères radiologiques permettent de la distinguer.

La *Microcéphalie* se distingue des synostoses par ce fait que la petitesse du crâne est due à l'arrêt du développement du cerveau. Chez le microcéphale à l'inverse du sujet atteint de synostose, les fontanelles se soudent tardivement ou même persistent. Enfin l'intelligence subit chez les microcéphales un arrêt de développement qui en fait des idiots ou tout au moins des arriérés.

L'*hydrocéphalie* au point de vue clinique est très différente des synostoses; elle est toujours la conséquence d'une atteinte du système nerveux central dû à un processus pathologique ou à un trouble dans le développement du cerveau et du cervelet.

Dans l'hydrocéphalie congénitale, méningo-encéphalite séreuse congénitale chronique, l'aspect de la tête est tel que le diagnostic se fait d'emblée par suite de ses dimensions énormes qui contrastent avec celles de la face.

Dans l'hydrocéphalie chronique acquise, il y a élargissement des

fontanelles, béance des sutures ; tous les diamètres du crâne, qui prend un aspect brachycéphale sont augmentés. Le front est bombé.

Radiologiquement on constate, à la voûte, la persistance des fontanelles à la base des lésions consécutives à l'hypertension d'origine hydrocéphalique différentes de celles de l'hypertension d'origine intra-cranienne des crânes à synostose prématurée : elles consistent en un aplatissement et en une déformation du toit de l'orbite qui devient concave, en un étalement de la selle turcique et en une augmentation de la profondeur de la fosse cérébelleuse et des diamètres du trou occipital.

La *dysostose cléido-cranienne* de Pierre Marie et Sainton est une affection héréditaire, consistant en une dysplasie ayant pour conséquence

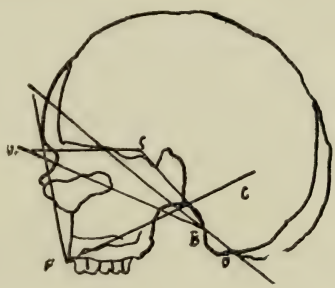


Fig. 46. — Crâne d'hydrocéphale, d'après un schéma de Chatelin.

un développement incomplet des os à membrane. Elle se caractérise par une déformation brachy et platycéphalique du crâne avec aplasie claviculaire, une déformation de la face; radiologiquement il y a arrêt de développement des os de la base dans le sens transversal, cyphose basilaire, ossification incomplète du squelette de la base, défectueuse de la voûte avec os wormiens, enfin arrêt de développement des sinus frontaux, sphénoïdaux, maxillaires et des cellules mastoïdiennes.

2° Diagnostic des synostoses craniennes entre elles et avec la dysostose cranio-faciale.

Pour Bertolotti, il y aurait intérêt à réunir toutes les malformations dues à la suture prématurée des os du crâne sous le nom de cranio-synostose pathologique. Dans le cadre ainsi élargi de l'oxycéphalie, il admettrait l'achondroplasie, synostose de l'os tribasilaire à côté de l'oxycéphalie, synostose des os de la calotte. Il fait rentrer dans ce cadre la dysostose cranio-faciale qui, pour Chatelin, doit en être distraite. En dehors des déformations craniennes, il existerait entre toutes

ces affections un autre lien, c'est l'hypertension intra-cranienne. Laissant de côté ces discusions d'ordre théorique, on peut résumer ainsi les caractères cliniques propres à chaque synostose.

1° *Oxycéphalie.* — Affection rarement héréditaire, liée à l'évolution du rachitisme, de l'adénoïdisme et peut-être de la tuberculose.

Crâne en tour, exophtalmie, lésions basilaires habituelles, synostose pariétale ; radiologiquement, lordose basilaire, selle turcique au niveau de la fosse cérébelleuse.

2° *Trigonocéphalie.* — Crâne triangulaire; synostose métopique ; troubles pathologiques rares ; quelquefois troubles du goût et de l'odorat.

3° *Scaphocéphalie.* — Crâne allongé, à profil ogival ; synostose sagittale, sans déformation faciale.

4e A la *dysostose cranio-faciale* appartiennent le caractère héréditaire, la coexistence d'une malformation cranienne et faciale, l'exophtalmie et le strabisme.

Radiologiquement, selle turcique agrandie, située au-dessus de la fosse cérébelleuse et réduite dans son diamètre vertical.

LES ANOMALIES DE DÉVELOPPEMENT DU RACHIS ET LEURS SYNDROMES CLINIQUES

SYNDROME DE RÉDUCTION NUMÉRIQUE CERVICALE. HÉTÉROMORPHISMES RÉGIONAUX. COTES SUPPLÉMENTAIRES

Les anomalies de développement de la colonne vertébrale n'ont, pendant longtemps, intéressé que l'anatomiste. Les recherches radiographiques ont montré quelle importance elles pouvaient avoir en pathologie. Mouchet a signalé, il y a déjà longtemps, des scolioses congénitales. Mais voici que maintenant un certain nombre de syndromes nerveux, rattachés à tout autre cause ou de nature inconnue, relèvent nettement de ces anomalies. Leur étude n'est encore qu'esquissée et progresse chaque jour : les résultats acquis sont importants à connaître tant au point de vue anatomo-pathologique qu'au point de vue médical.

Actuellement on peut décrire :

1° *Le syndrome de réduction numérique de Klippel et Feil;*

2° *Les syndromes dus aux hétéromorphismes* régionaux de la colonne vertébrale auquel il faut rattacher *les syndromes dus à la présence de côtes supplémentaires.*

1° SYNDROME DE RÉDUCTION NUMÉRIQUE CERVICALE DE KLIPPEL ET FEIL

Définition. — Le syndrome de Klippel et Feil (1917 et 1919) consiste dans l'absence ou la diminution du nombre des vertèbres cervicales.

Étude clinique. — Les malades atteints de cette malformation ont un aspect particulier qui attire l'attention ; ce sont des hommes « sans cou », tantôt la tête est enfoncée entre les épaules et paraît trop

Fig. 47. — Absence des vertèbres cervicales. Facies (communiqué par MM. Klippel et Feil) v. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, mai et juin 1912.

volumineuse donnant un air raide et figé, tantôt l'inclinaison au lieu d'être médiane est latérale et prend l'apparence d'un torticolis, et d'autrefois a l'impression d'un tassement vertébral.

Le syndrome est caractérisé par trois signes bien mis en évidence par Klippel : 1° *l'implantation basse des cheveux* qui recouvrent en général la nuque et tendent à se diriger vers les épaules ; dans d'autres cas il y a une simple hypertrichose plus ou moins diffuse, composée de poils souples et longs ; 2° *l'absence de cou*, si bien que la tête paraît prendre une large implantation sur le tronc et cette réduction ou absence du cou est encore plus remarquable à la partie postérieure qu'à la partie antérieure ; 3° *la limitation des mouvements* de la tête qui sont extrême-

ment réduits aussi bien dans le sens antéro-postérieur que dans le sens latéral.

Cette anomalie vertébrale s'accompagne d'autres déviations du rachis, convexité dorsale, dos rond, parfois aplatissement dorsal (courbure simienne de Bertolotti) avec scoliose ou cypho-scoliose. L'absence de la colonne cervicale amène une certaine disproportion entre la longueur des membres et du tronc.

Ces malades sont sujets à des complications pulmonaires qui sont

Fig. 48. — Absence des vertèbres cervicales (face postérieure de la tête montrant la disposition du système pileux (communiqué par MM. Klippel et Feil) v. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, mai et juin 1912.

dues à la mauvaise conformation de la cage qui, au lieu d'être thoracique devient vraiment cervicale.

Étiologie et diagnostic. — Le syndrome de réduction numérique cervicale n'est pas héréditaire. Il peut être confondu avec un torticolis congénital, mais surtout avec un mal de Pott cervical guéri. Le diagnostic dans ce cas peut être très délicat et n'être affirmé que par la radiographie.

Anatomo-pathologique. — La caractéristique de la maladie est l'absence de vertèbres cervicales individualisées : la colonne cervicale est composée d'une masse osseuse compacte, dans laquelle il est im-

possible de différencier l'atlas ou l'axis et où les apophyses transverses sont parfois méconnaissables : cette masse présente à sa partie supé-

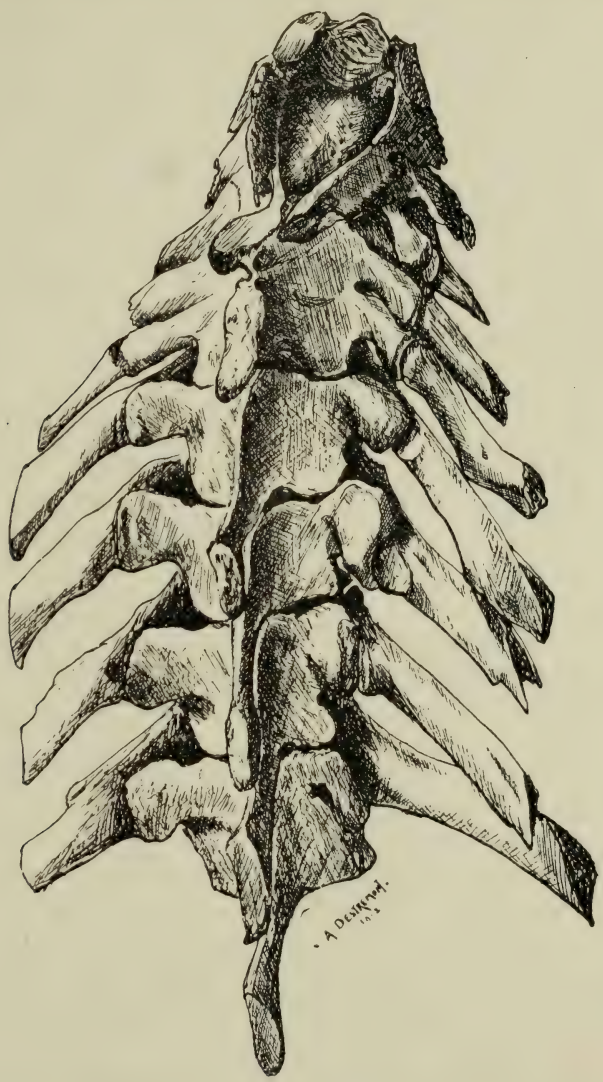


Fig. 49. — Absence des vertèbres cervicales. Lésions vertébrales (communiqué par MM. Klippel et Feil) v. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, mai et juin 1912.

rieure un orifice triangulaire, intéressant la partie postérieure des vertèbres jusqu'au crâne. Enfin, par suite de l'absence de colonne cervicale,

le thorax est remonté, les premières côtes limitent en avant une courte région cervicale qui n'existe pas en arrière. Ce tassement vertébral peut être très étendu. Pour Feil la cause du syndrome devrait être cherchée dans un spina bifida des premières vertèbres cervicales et la synostose vertébrale ne serait que secondaire.

2° HÉTÉROMORPHISMES RÉGIONAUX DU RACHIS LEURS SYNDROMES CLINIQUES

Définition. — Les hétéromorphismes régionaux des vertèbres sont des lésions évolutives, consistant en ce fait qu'une vertèbre revêt des caractères différents de ceux qui sont habituels à sa forme régionale et prend ceux de la vertèbre qui se trouve au-dessus ou au-dessous.

Il peut exister en effet (Rocavilla) « une occipitalisation de l'atlas, une dorsalisation ou une cervicalisation de VIIe ou VIIIe article vertébral, une lombarisation de la XIXe et réciproquement une dorsalisation de la XXe, une sacralisation de la vertèbre présacrée ou une lombarisation du 1er segment sacré, une sacralisation du coccyx ou une paramorphose coccygienne du point sacré ». Les articles osseux correspondants, apophyses ou côtes, suivent le sort évolutif des vertèbres de sorte que la présence des côtes surnuméraires cervicales ou lombaires n'est que la conséquence d'un hétéromorphisme régional.

La connaissance de ces faits n'aurait qu'un médiocre intérêt, si elle ne permettait de rapporter à leur cause véritable toute une série de névralgies, de troubles radiculaires, de paresthésies à étiologie ignorée ; leur importance en médecine légale ne saurait échapper. Les syndromes nerveux que nous allons décrire ne sont pas constants, ils ne surviennent que dans certains cas.

Les anomalies de développement décrites plus haut peuvent se rencontrer depuis l'atlas jusqu'à la dernière vertèbre coccygienne.

1° Occipitalisation de l'atlas.

L'oblitération de la fente occipito-atloïdienne par ostéosynthèse de l'atlas avec l'occipital peut donner lieu à une névralgie occipitale, qui suit le trajet du grand nerf occipital d'Arnold dont les terminai-

sons s'anastomosent avec celles de la branche mastoïdienne du plexus cervical.

Bertolotti a étudié récemment, à un autre point de vue, l'occipitalisation de l'atlas ; il en décrit deux formes : 1° une unilatérale ; 2° une bilatérale, très rarement symétrique. Cette variété d'hétéromorphisme se rencontre habituellement en même temps que le spina bifida.

Dans la forme bilatérale on peut voir s'ébaucher un syndrome de réduction cervicale.

Dans la forme unilatérale les apparences sont celles d'un torticolis, parce que la première vertèbre cervicale occipitalisée exécute un mouvement de rotation autour de son axe vertical. Les symptômes sont ceux d'un torticolis banal apparaissant un certain temps après la naissance, quand s'achève le développement du squelette (Bertolotti, Feil). Pour diagnostiquer cette anomalie, l'examen radiographique est indispensable et la radiographie intermaxillaire donnera seule des renseignements précis pour l'exploration des deux premières vertèbres cervicales.

2° Dorsalisation des vertèbres cervicales. Le syndrome des cotes cervicales.

Généralité et division. — L'étude des côtes cervicales a été faite en France dans les études d'ensemble de Pierre Marie, Crouzon, et Chatelin. Lorsqu'on examine les faits, il n'est plus douteux qu'il s'agit dans ce cas de dorsalisation de la VIe cervicale, le plus souvent exceptionnellement des VIe, V^e^ et VIIe, et l'étude d'ensemble des hétéromorphismes régionaux permet de situer les côtes cervicales à leur véritable place en tératologie.

Les côtes cervicales ne sont point exceptionnelles : elles sont souvent trouvées par hasard, lors de l'exploration des ganglions du cou on sent une résistance osseuse anormale qui y fait songer ; elles ne donnent lieu alors à aucun symptôme, l'anomalie est silencieuse et elle l'est fréquemment puisqu'elle ne se révèle par des phénomènes pathologiques que dans 5 ou 10 p. 100 des cas. Les côtes cervicales peuvent exceptionnellement se rencontrer chez plusieurs membres de la même famille.

La côte cervicale supplémentaire siège en général au niveau de la VIIe vertèbre cervicale ; elle peut être unique ou exister des deux côtés.

On peut en distinguer trois types anatomiques : 1° le type court ne dépassant pas l'apophyse transverse ; 2° le type moyen dépassant

l'apophyse transverse, mesurant 2 à 4 centimètres à extrémité libre ou fusionnée à la première côte thoracique ; 3° un type long à corps osseux ou ostéo-cartilagineux se soudant soit à la première côte, soit au sternum.

Étude clinique. Le syndrome des côtes cervicales. — Les phé-

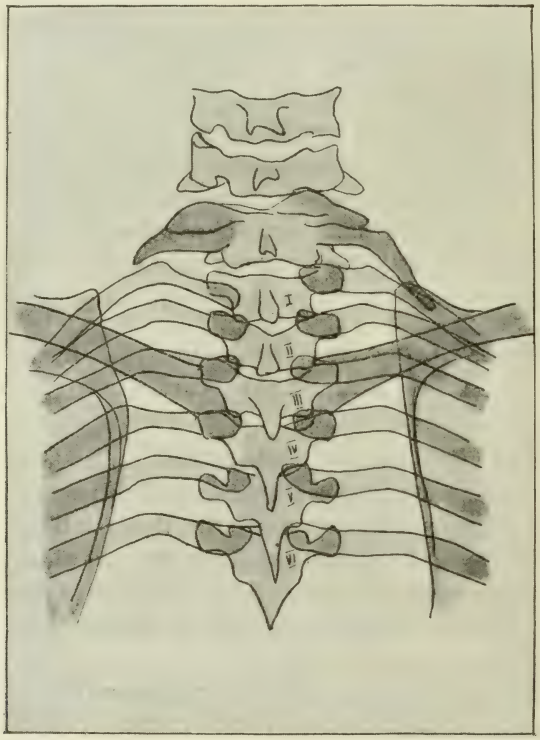


Fig. 50. — Côte cervicale, type long (schématique).

nomènes pathologiques causés par la présence des côtes cervicales sont dus aux rapports anatomiques contractés par la nouvelle côte avec l'artère sus-claviculaire, le plexus brachial et le dôme pleural.

Ils apparaissent en général entre quinze et quarante ans, rarement dans l'enfance, à la suite d'un traumatisme, d'une infection ou même spontanément, sans cause déterminée. Les troubles subjectifs consistent le plus souvent en troubles nerveux, sensitifs et moteurs. Ce sont des douleurs lancinantes plus ou moins violentes, siégeant au membre

supérieur, à type radiculalgique ou névralgique prédominant dans la sphère du cubital, parfois irradiant dans la région cervicale. Ces troubles sont isolés ou s'accompagnent de troubles vaso-moteurs ou moteurs: il peut y avoir simple gêne des mouvements du membre supérieur, et dans les cas plus accentués une véritable parésie. Il peut y avoir des

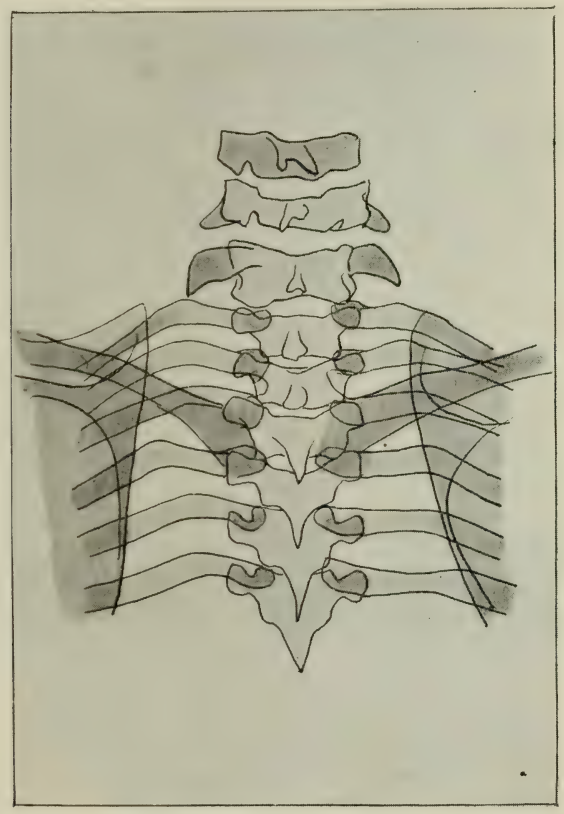


Fig. 51. — Côte cervicale (type curciforme). (Schématique.)

crampes et des fourmillements attribuables à un trouble circulatoire. En général, il y a chez les sujets porteurs de cette anomalie ou prédominance des troubles de compression nerveuse ou prédominance des troubles circulatoires. Exceptionnellement, il y a des phénomènes de dyspnée asthmatiforme ou permanente faisant songer à une compression intrathoracique.

Les troubles objectifs que l'on constate au membre supérieur sont

variables, les modifications de la sensibilité objective sont tantôt de l'hypoesthésie légère, tantôt une anesthésie franche à topographie radiculaire. Les amyotrophies, assez fréquemment observées, siègent sur les muscles de l'éminence thénar ou hypothénar, et donnent lieu à des déformations en griffe : leur distribution est assez irrégulière. Les réflexes tendineux sont habituellement diminués ; les troubles des réactions électriques vont jusqu'à la réaction de dégénérescence partielle : comme les troubles sensitifs, ils se constatent en général dans le territoire du cubital. Les troubles vaso-moteurs sont différents suivant les cas ; ou il y a refroidissement, ou même cyanose des extrémités, ou il y a des troubles thermiques d'origine vaso-dilatatrice, rougeur et chaleur de la peau avec augmentation de la tension artérielle. Pierre Marie et Chatelin ont observé des troubles trophiques plus rares, nœvi pigmentaires à distribution segmentaire.

Dans un nombre relativement élevé de cas, on constate un syndrome de Claude Bernard-Horner assez discret, enophtalmie, myosis, rougeur de la pommette dû à la compression des VIe et VIIe racines cervicales.

Lorsque la compression s'exerce sur les vaisseaux, il en résulte de l'ischémie avec cyanose, des modifications du pouls radial suivant la position du bras et la respiration et même la disparition complète du pouls radial. Il peut y avoir thrombose de l'artère sous-clavière et gangrène. Le rôle possible des côtes cervicales dans les anévrysmes de l'artère sous-clavière est également à souligner.

Les signes physiques sont très frustes : à l'inspection, saillie ou soulèvement de la sous-clavière; à la palpation saillie osseuse anormale dans la région sus-claviculaire dont la pression est douloureuse ou réveille une douleur dans le domaine du plexus brachial.

Les aspects radiographiques donnent au contraire des renseignements précis sur l'existence de la côte cervicale et sur ces types morphologiques. Pour Pierre Marie et Crouzon, il y a lieu de distinguer quatre types : 1° *un type cunéiforme*, côte courte, volumineuse ; 2° *un type curciforme*, côte se recourbant en crochet ; 3° *type horizontal long ;* 4° *type en équerre* auxquelles ils ont ajouté ultérieurement en type de côte thoracique surnuméraire longue.

Diagnostic et traitement. — Le diagnostic doit se faire avec les névralgies et les névrites du plexus brachial d'autre origine, les pachyméningites cervicales, les arthrites scapulo-humérales avec les troubles circulatoires du membre supérieur qui sont dus à un autre facteur de compression et les anévrysmes.

Ce n'est que dans le cas où la présence d'une côte cervicale provoque des accidents notables que l'on est autorisé à intervenir. Ceux-ci ne sont d'ailleurs nullement en rapport avec le volume et les dimensions de la côte ; une côte courte peut donner lieu aux mêmes accidents

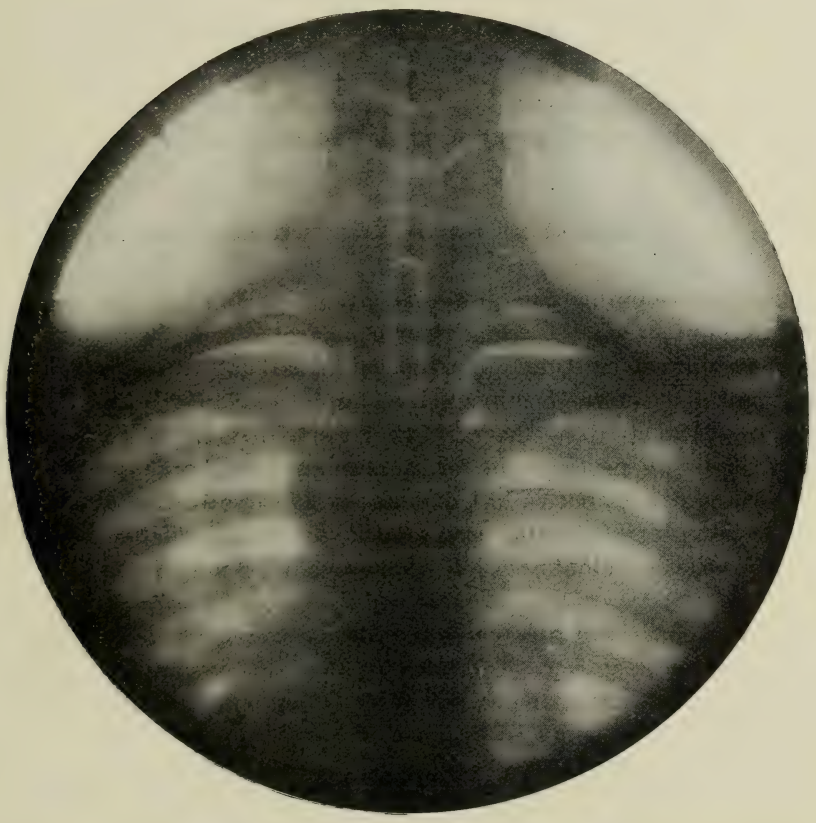


Fig. 52. — Côte cervicale supplémentaire. Résultat de l'intervention chirurgicale d'après un cas personnel. Radiographie du Dr Gastaud.

qu'une côte longue. Le traitement chirurgical consiste dans la résection de la côte surnuméraire. Aisé dans les types courts, l'acte chirurgical est beaucoup plus pénible dans les types longs qui descendent dans la cavité thoracique derrière le sternum. Dans un cas personnel opéré par Mercadé, la résection fut difficile et nécessita l'ouverture du cul-de-sac pleural. Les phénomènes douloureux disparurent : mais les troubles parétiques consécutifs à l'intervention ne disparurent qu'avec

la plus grande lenteur. Les chirurgiens américains signalent les mêmes difficultés et, comme le dit Church, *réséquer une côte cervicale n'est pas toujours une opération aisée.* On peut ajouter que les résultats n'en sont souvent que très lointains.

3° Lombarisation de la XIIe vertèbre dorsale.

Les côtes lombaires sont beaucoup plus rares que les côtes cervicales et leur histoire pathologique n'est pas encore faite.

4° Sacralisation de la Ve vertèbre lombaire.

La sacralisation comme la dorsalisation n'a d'intérêt que lorsqu'elle devient douloureuse et donne lieu à des syndromes variés. Un très grand nombre de travaux ont été consacrés soit en France, soit à l'étranger, à cette question (Denucé, Calvé, Sapiot et Santy, Nové-Josserand et Rendu, Mauclaire, Delherm, Michel, Bertolotti, Rossi, Richard, etc.). Tous tendent à prouver que les syndromes douloureux sont relativement rares par rapport à la fréquence de la sacralisation et qu'il n'est pas toujours facile d'établir une relation de cause à effet entre la sacralisation et les accidents nerveux accusés par les malades.

Caractéristiques anatomiques de la sacralisation. — Lorsque la Ve vertèbre se sacralise, la modification morphologique essentielle est le développement exagéré des apophyses transverses qui prennent les dimensions et l'aspect des ailerons du sacrum et contractent des rapports anormaux avec l'os iliaque et le sacrum. Il peut en effet (Georget) y avoir simple rapprochement, contact, articulation, soudure ; l'anomalie peut être unilatérale ou bilatérale. Ces modifications des rapports osseux ont pour conséquence le rétrécissement de l'orifice de sortie du Ve nerf lombaire et l'étranglement de celui-ci. Ces malformations peuvent coïncider avec des formes atténuées de spina bifida.

Tableau clinique. — Les accidents de la sacralisation apparaissent en général chez des sujets jeunes et leur principal symptôme est la douleur.

Pourquoi cette malformation latente pendant la période antérieure de l'existence devient-elle subitement douloureuse ? Dans les cas où

la douleur est lente et insidieuse, l'intervention d'une poussée rhumatismale est vraisemblable, comme le pense Rossi ; dans les cas où elle survient brusquement, le rôle du traumatisme est prépondérant. Ce fait est important au point de vue de la médecine légale, quoique le mécanisme de l'action du choc soit encore bien obscure.

La douleur affecte le caractère du lumbago ; elle est *spontanée* et s'exagère sous l'influence de la marche et de la station debout ; elle est médiane dans les sacralisations bilatérales ; quand elle est unilatérale, elle siège dans la masse sacro-lombaire au voisinage d'une arti-

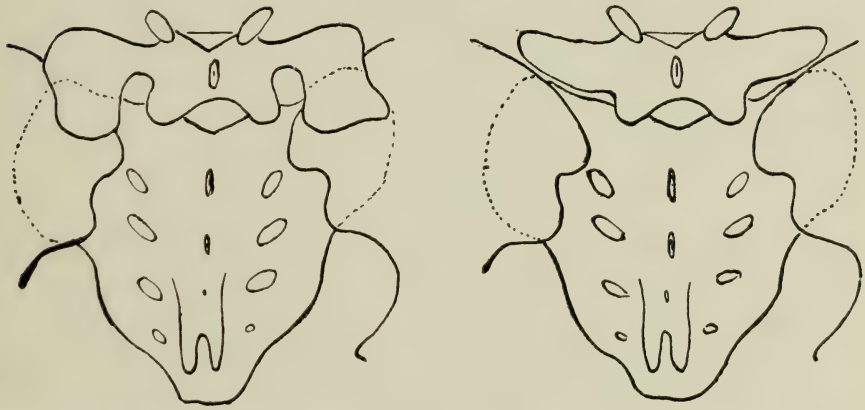


Fig. 53-54. — Sacralisation de la colonne lombaire (Schématique).

culation sacro-iliaque ou au niveau de l'angle spino-iliaque (Mauclaire) entre la Ve vertèbre lombaire et la tubérosité postéro-supérieure de l'os iliaque. De cette localisation centrale, la douleur irradie sous forme de névralgies sciatiques banales, de névralgies ischiatiques ou coccygiennes. *Provoquée*, la douleur occupe la base du sacrum, les dernières vertèbres lombaires, l'articulation sacro-iliaque et l'angle spino-iliaque. Dans les cas de sciatique, on retrouve les points de Valleix, le signe de Lasègue est positif.

Ces douleurs s'accompagnent de troubles sensitifs et trophiques (Rossi, Bertolotti), qui paraissent être d'origine radiculaire ou névritique : hypo ou le plus souvent hyperesthésie parfois limitée à la région coccygienne. Les troubles trophiques consistent en flaccidité musculaire avec atrophie et modifications de la contractilité électrique des muscles de la région postérieure de la cuisse. Nové-Josserand et Rendu ont observé un trouble fonctionnel important ; c'est la difficulté qu'éprouvent les malades à fléchir le genou au delà de l'angle droit, sans doute

sous l'influence d'une réaction douloureuse ; jusqu'ici aucune explication satisfaisante n'a été donnée de ce phénomène.

Les modifications de la région lombaire varient suivant le siège de la sacralisation, si elle existe des deux côtés, la colonne lombaire est courte, tassée sur elle-même avec réduction de la lordose normale, le diamètre transverse biiliaque est plus long qu'à l'état normal. Dans la sacralisation unilatérale il y a scoliose lombaire ou plus exactement par suite du tassement antéro-postérieur cypho-scoliose du segment lombo-sacré à concavité tournée du côté sacralisé. Le bassin peut être incliné latéralement et il en résulte une légère claudication.

Lorsque l'on fait exécuter au malade des mouvements de flexion ou d'inclinaison latérale, le douleur lombaire s'exagère et s'accompagne parfois de raideur de la colonne vertébrale, par contracture des muscles de la région lombaire. Habituellement, lorsque la sacralisation est unilatérale, la douleur lombaire siège du même côté ; mais exceptionnellement, elle peut siéger du côté opposé.

Syndrome radiologique. — Le seul élément de certitude d'une sacralisation est la constatation radiographique. Facile dans les cas de malformation unilatérale, le radiodiagnostic est plus délicat, lorsqu'elle est bilatérale. Il est nécessaire d'avoir des radiographies comprenant le sacrum et les vertèbres lombaires, car il faut que la vertèbre sacralisée soit la vingt-quatrième vertèbre. La sacralisation présente tous les degrés et toutes les transitions depuis l'élargissement de l'apophyse transverse jusqu'à sa transformation complète en ailerons sacrés.

Diagnostic et pathogénie. — Les maladies avec lesquelles on a confondu les accidents de sacralisation, comme la lithiase rénale et l'appendicite chronique, en sont faciles à distinguer : il n'en est pas de même de la sacro-coxalgie, des ostéites du bassin, du mal de Pott lombaire, des sciatiques névralgiques ou radiculaires, des névralgies coccygiennes. Un examen un peu attentif du sujet permet cependant d'éviter certaines erreurs et de localiser le diagnostic. Dans la sacro-coxalgie, comme le font remarquer Josserand et Fendu, il y a douleur à l'écartement et au rapprochement des crêtes iliaques qui ne se rencontre point dans la sacralisation. En ce qui concerne le mal de Pott la douleur est limitée à un ou deux corps vertébraux, l'apophyse épineuse est saillante, les mouvements de flexion et d'hyperextension sont très pénibles alors que ces caractères cliniques ne se rencontrent pas dans la sacralisation. D'ailleurs la douleur a une évolution qui n'est point

progressive dans l'anomalie lombaire, contrairement à ce qui a lieu dans la plupart des douleurs d'autre origine.

Le point le plus délicat du diagnostic est d'établir, chez un sujet porteur d'une sacralisation, la relation de causalité entre les accidents présentés et la malformation : il faut en effet qu'il y ait concordance

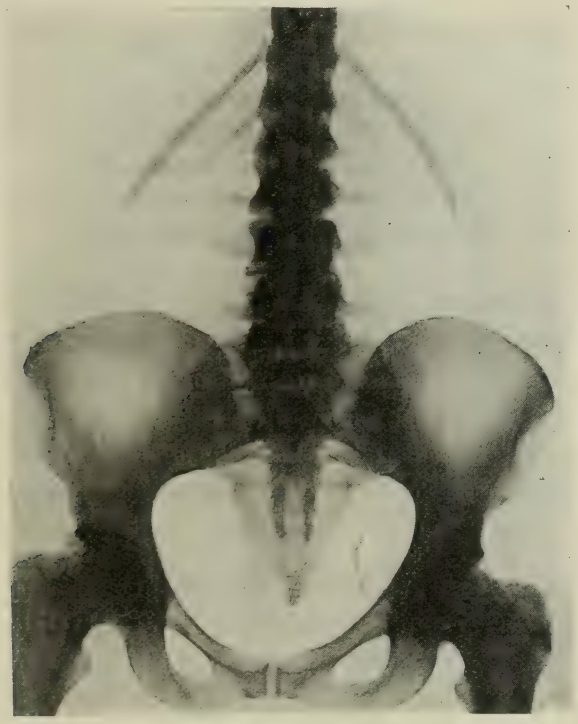


Fig. 55. — Sacralisation de la colonne lombaire.
Radiographie du Dr Darbois.

entre le siège des douleurs et celui du point sacralisé. Cette douleur limitée, qui a une si grande importance clinique, peut être due soit à la compression des tissus musculaires ou fibreux par le contact de l'apophyse développée exagérément avec l'os iliaque ou le sacrum, à l'inflammation des bourses séreuses se formant au niveau des points de pression, à des tiraillements ligamenteux, enfin à la tension ou la compression des troncs nerveux au niveau du point d'émergence. L'influence du rhumatisme s'exercerait ainsi en provoquant du gonflement

osseux ou de l'inflammation des bourses séreuses, tandis que le traumatisme peut détruire un équilibre instable.

Traitement. — Le traitement médical qui a donné les meilleurs résultats est la radiothérapie. Il ne doit pas faire négliger les autres moyens employés, le repos, le massage, les bains de lumière et l'électrothérapie, l'injection de solution de novocaïne dans le canal lombo-sacré.

Le traitement chirurgical qui consiste dans la résection des apophyses transverses compte, lui aussi, ses succès ; il ne donne point toujours les résultats qu'on est en droit d'en attendre ; la cause doit en être cherchée dans le fait que les malformations vertébrales sont souvent complexes. Il doit être suivi d'un traitement médical complémentaire si les douleurs ne disparaissent pas immédiatement.

DYSTROPHIES OSSEUSES DE CROISSANCE

« *Le grand mystère de la vie a été jusqu'ici le problème de la croissance.* » (Gley.)

I. — ROLE DES GLANDES ENDOCRINES DANS LE DÉVELOPPEMENT DU SQUELETTE ET DE LA TAILLE

Pendant longtemps les anomalies de la taille n'ont été considérées que comme des curiosités anthropologiques dues à un accident du développement corporel. Les recherches poursuivies depuis de longues années sur le rôle que jouent les glandes endocrines dans le développement du squelette ont montré la part prépondérante qu'elles prennent à la croissance. Il n'y a pour ainsi dire aucune anomalie de la taille dans laquelle on ne doive incriminer un trouble de la fonction endocrinienne consistant en hyperfonctionnement, en hypofonctionnement, en dysfonctionnement, primitifs ou secondaires. Les produits des glandes à sécrétion interne ne sont pas tous de même nature ; à côté des hormones proprement dites qui sont des excitants de phénomènes physiologiques et de phénomènes chimiques, des parhormones qui pour Gley sont des produits de déchet, il y a lieu de distinguer une variété de substances sécrétées par les glandes endocrines, jouant un rôle dans la morpho-

génèse, que Gley propose d'appeler les *hormazones*, et qui sont régulatrices du développement de l'individu.

Les glandes à action morphogénétiques sont la glande thyroïde, les glandes interstitielles du testicule et de l'ovaire (corps jaune), l'hypophyse et le thymus. Leurs fonctions sont complexes ; elles régissent non seulement le développement du squelette, mais le développement général du sujet. Leur action s'exerce en harmonie avec celle du système nerveux ; il est encore difficile de préciser la modalité de la liaison incontestable qui les unit au système sympathique. Sous quelle forme s'exerce leur action sur la prolifération cellulaire de la moelle des os et sur le processus ossificateur lui-même ? La question est loin d'être éclaircie ; les incertitudes qui règnent sur ce sujet ne doivent point cependant faire négliger l'étude des faits.

De toutes les glandes endocrines, celle qui paraît avoir le rôle le plus important est la glande thyroïde. Son agénésie, son atrophie consécutive à des lésions scléreuses qui déterminent le myxœdème infantile, les ablations partielles faites chez les jeunes animaux sont suivis d'un arrêt ou d'un retard considérable dans le développement du squelette et particulièrement dans la soudure des épiphyses.

Inversement, la suppression de la glande interstitielle ou diastématique du testicule dans la période prépubérale est suivie d'un allongement des os en longueur, surtout des os des membres, si bien que les eunuques sont en général de véritables échassiers aux bras démesurés. Des troubles analogues, mais moins marqués, sont observés à la suite de la suppression de l'ovaire dans le jeune âge.

L'hypophyse a dans la croissance un rôle non moins incontestable ; les recherches les plus récentes (Caselli, Ashner, Cushing) ont prouvé que l'ablation du lobe antérieur est suivie d'un arrêt de développement, avec conservation des cartilages épiphysaires des os longs et décalcification.

L'ablation du thymus chez les animaux est suivie d'une incurvation de l'os, de sa diminution en longueur et en poids.

Ces glandes endocrines, en dehors de leur action propre, ont une influence les unes sur les autres ; ainsi la thyroïde active à la fois l'évolution osseuse et l'évolution génitale, l'hypophyse excite l'activité du cartilage d'accroissement et inhibe l'évolution génitale. Le thymus paraît n'être qu'une glande génitale à activité moindre, d'ailleurs transitoire.

Les capsules surrénales doivent-elles être rangées parmi les glandes morphogènes ? Leur action ne serait qu'indirecte ; par leurs corrélations fonctionnelles avec les autres glandes elles peuvent avoir une cer-

taine action sur le développement du tissu osseux ; pour Apert la substance cortico-surrénale sécrète une substance ayant une influence sur le développement sexuel.

Quant à la glande pinéale, quoique ses lésions s'accompagnent chez l'enfant de précocité physique et psychique, son rôle est incomplètement connu.

Quels sont les facteurs pathologiques qui entrent en jeu pour modifier le fonctionnement des glandes ? Ils sont multiples. L'hyper ou l'hypofonctionnement permanent d'une glande peuvent être le résultat d'une lésion purement locale, tumeur jouant le rôle d'une épine irritative ou au contraire d'un agent destructif de l'élément sécréteur. D'autres résultent d'une infection générale aiguë : dans certains cas elle paraît exciter la sécrétion glandulaire, c'est ainsi que la réaction thyroïdienne aux infections n'est pas étrangère à la croissance anormale de certains enfants, constatée à la suite d'une pyrexie ; inversement le processus infectieux, au lieu de causer une congestion hyperactive, est suivi de sclérose et d'atrophie de la glande. Enfin certaines glandes peuvent être en état d'instabilité.

Parmi les grandes infections, deux dominent les troubles de la croissance d'origine endocrine, ce sont le syphilis et la tuberculose, soit que leur agent pathogène amène des réactions locales dans la glande, soit que ses toxines agissent simultanément ou isolément sur l'un des organes morphogènes. Enfin l'ablation chirurgicale d'une portion trop grande de la thyroïde, ou de la glande testiculaire donnent lieu à de véritables syndromes expérimentaux.

II. — LE GIGANTISME ET LE NANISME

Généralités. — Il y a des individus dont la taille s'élève au-dessus de la moyenne et il y a des sujets dont la stature descend au-dessous. Le populaire appelle les premiers des géants, les seconds des nains, et chacun comprend ce que veut dire cette dénomination. Mais lorsqu'on veut donner une définition vraiment scientifique du gigantisme et du nanisme, il est difficile de préciser. Meige définit le géant un individu de très grande taille « par comparaison avec la moyenne des individus de même âge et de même espèce ». Inversement, pour lui le nain « est un individu de très petite taille par comparaison avec la moyenne des individus de même âge et de même espèce ». Il est donc impossible d'assigner un nombre donné de centimètres pour limiter ces dénominations à tel ou tel individu.

Ceci amène à poser la question du nanisme et du gigantisme sous la forme suivante : Peuvent-ils être des états normaux ? Il y a des individus de grande taille, qui ne présentent aucune anomalie, aucune disproportion des différents segments de leur corps pas plus que de leurs organes. Leur signalement est-il celui des géants ? L'expression semble impropre. Inversement voici un individu petit, bien proportionné : est-il un nain? pas davantage. Poncet et Leriche ont essayé d'appliquer à ces sujets l'épithète de pygmées. Cependant le vulgaire ne s'y trompe pas ? Il est d'accord avec les données scientifiques, ce qu'il considère comme monstrueux chez les nains et les géants, c'est précisément ce côté pathologique qu'il s'explique mal et qui leur donne un aspect étrange : la base doit en être cherchée dans *un trouble de l'évolution osseuse qui a pour conséquence en même temps qu'une modification des proportions générales de l'individu une dysharmonie des diffé ents segments du corps dans leurs dimensions respectives habituelles.*

GIGANTISME

Définition. — Le gigantisme est un syndrome pathologique caractérisé par une augmentation anormale de la taille due en général à un trouble dans le fonctionnement d'une glande endocrine morphogène.

Symptomatologie. — L'élévation de la taille est plus ou moins considérable, les chiffres de 2 mètres et de 2 m. 10 sont fréquents. Garnier et d'autres auteurs essayent de créer un type de gigantisme pur, dans lequel les proportions du canon du corps humain seraient respectées, quoique agrandies ; il est rare qu'à une époque plus ou moins avancée de leur existence, ces sujets sains en apparence ne présentent pas de troubles osseux La règle est la dysharmonie des formes, parce que l'accroissement de la taille est due suivant l'expression de Manouvrier à une maeroskélie, c'est-à-dire à l'augmentation des dimensions des membres et surtout des membres inférieurs. Chez certains les dimensions des membres supérieurs sont au-dessous de la normale, ainsi que l'augmentation de volume des extrémités y compris l'extrémité céphalique. Mais l'acromégalie n'existe pas chez tous les géants et s'il y en a dont les mains et les pieds sont particulièrement énormes, il en est d'autres dont les extrémités ne sont point développées comparativement aux autres segments de membre.

En dehors de l'hypertrophie des extrémités il y a chez les géants

d'autres troubles osseux, le genre valgum double ou simple, la cyphose qui incurve la taille peu à peu à mesure que l'individu vieillit.

L'augmentation de la force musculaire observée à certains moments de la vie des géants est rarement permanente ; l'*asthénie* peut être primitive ou secondaire, elle apparaît plus ou moins tôt. La stature alors s'affaisse, le corps se penche en avant, les bras pendent inertes, le facies s'altère, les pommettes se creusent, le menton devient saillant. Sous l'influence de ce progressus régressif, certains sujets prennent un aspect anthropoïde.

Les troubles génitaux sont la règle : la stérilité et l'impuissance, l'anaphrodisie sont habituels, l'aplasie génitale est souvent observée aussi bien chez l'homme que chez la femme.

L'augmentation de la taille s'accompagne d'un certain degré de splanchnomégalie. L'appétit, qu'il y ait ou non coïncidence avec le diabète, est accru. Certains sujets sont obèses.

L'examen du sang, jusqu'ici rarement pratiqué, a montré dans un cas une éosinophilie et une basophilie marquée ; au point de vue chimique, l'hyperalcalinité, l'augmentation de la chaux et de la graisse ont été constatées comme dans l'acromégalie.

Le *psychisme est spécial ;* si quelques géants ont eu une intelligence vive, ils constituent une exception. Ils sont habituellement vantards ; menteurs, orgueilleux, crédules et parfois méchants ; leur intelligence, leur activité et leur volonté sont diminuées. Des psychoses véritables peuvent coïncider avec le gigantisme.

Types cliniques et évolution. — L'évolution de la maladie est dissemblable suivant le type clinique. On peut distinguer trois variétés de gigantisme.

1° *Le gigantisme testiculaire ou eunuchoïde ;*
2° *Le gigantisme hypophysaire ;*
3° Le *gigantisme hypophyso-génital.*

1° **Le gigantisme testiculaire ou eunuchoïde** est celui qui est réalisé par la *suppression de la fonction testiculaire à la période prépubérale* ayant pour conséquence une insuffisance diastématique, par suite de la suppression de la glande interstitielle qui représente la partie sécrétoire morphogénétique du testicule. Cette suppression peut être due : 1° à la castration pratiquée dans un but spécial comme chez les eunuques ou dans la secte religieuse des Skoptskys ; 2° à un traumatisme accidentel ; 3° à une atrophie des deux testicules, conséquence de la localisation d'une infection générale sur la glande, comme

le cas peut se présenter dans l'orchite ourlienne. Le gigantisme testiculaire est habituellement modéré ; les sujets ont 10 à 20 centimètres de plus que les individus de leur race, la taille peut atteindre jusqu'à 2 mètres. Cette élévation de la taille est due à l'hyperactivité de la croissance des os longs des membres inférieurs dont les cartilages de conjugaison persistent ; cet allongement existe d'ailleurs aussi aux membres supérieurs. Chez ces sujets les reliefs musculaires sont peu accentués, les épaules sont tombantes, les hanches sont saillantes, les mamelles souvent développées. La peau est lisse et sans rides dans la jeunesse, le système pileux est arrêté dans son développement à l'exception des cheveux et des sourcils. Avec l'âge apparaît l'embonpoint souvent localisé à l'abdomen ; la peau se plisse, se flétrit et perd son élasticité. Le teint devient blafard. L'état mental est caractérisé par de l'aboulie, de l'instabilité mentale et le plus souvent une diminution de l'activité et de l'intelligence.

2° **Le gigantisme hypophysaire** est l'acromégalie de l'adulte, la forme acromégalique du gigantisme. L'accroissement de la taille est en général le premier en date ; ce n'est que plus tard que se produisent les déformations typiques acromégaliques ; développement de la face exagéré par rapport au crâne, proéminence des pommettes, saillie angulaire du maxillaire supérieur. La taille s'incurve par suite de l'apparition d'une cyphose cervico-dorsale. Les extrémités s'allongent et prennent un développement démesuré.

3° **Le gigantisme hypophyso-génital** est le gigantisme de la période prépubérale, ou pubérale, tandis que le gigantisme hypophysaire pur ne survient qu'après cette période. En raison de la solidarité fonctionnelle qui unit les organes génitaux et l'hypophyse, il y a, en même temps qu'un trouble dans le fonctionnement de la glande pituitaire, un arrêt de développement du testicule. En même temps que le développement anormal de la taille survient l'infantilisme, c'est-à-dire que les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas, les individus sont glabres, leur voix est aiguë et grêle, leurs seins sont développés, leur thorax est globuleux, le bassin évasé. L'intelligence est arrêtée dans son développement et l'individu reste puéril.

Pathogénie et étiologie. — Comment doit-on concevoir le trouble de la fonction endocrinienne dans le gigantisme ? Chez les géants anorchidiens, l'insuffisance de la fonction interstitielle est la cause primitive de l'hyperactivité des cartilages de conjugaison ; il y a lieu cepen-

dant de se demander s'il n'existe point une réaction hypophysaire secondaire.

Dans le gigantisme hypophysaire, il y a toujours augmentation de volume de la glande pituitaire avec dilatation de la selle turcique due à la présence de tumeurs de nature diverse, épithéliomas, sarcomes, tumeurs kystiques. Dans le gigantisme infantile, la glande est hypertrophiée et surtout très vascularisée (Thaon).

Dans les deux cas il y a une hyperhypophysie qui se manifeste à l'examen histologique par une hyperplasie des éléments glandulaires, témoin de leur activité. L'atrophie des organes génitaux est contemporaine des lésoins hypophysaires ou secondaire à elles ; il y a aplasie et sclérose et des glandes génitales. L'hypoorchidie et l'hypoovarie s'opposent ainsi aux troubles d'hyperhypophysie. Quant à la glande thyroïde, ses modifications ne sont pas constantes. Pour Holmgren, l'hyperthyroïdisme survenant avant vingt ans amènerait une augmentation de la taille. L'état de la glande thyroïde est encore trop peu connu chez les géants pour que l'on puisse se rendre compte de la part qu'elle peut prendre dans la dystrophie.

L'étiologie du gigantiseme est obscure ; il peut être héréditaire ou acquis : il est vraisemblable que des maladies infectieuses diverses peuvent être le point de départ de l'hyperactivité hypophysaire ; il n'y a guère jusqu'ici que la syphilis héréditaire qui ait été incriminée dans nombre de cas.

Traitement. — Les géants, fiers de leur stature ne viennent point demander de traitement, dans les phases initiales de la dystrophie. Le traitement antisyphilitique trouve son indication dans les cas où l'hérédité spécifique peut être mise en cause. Le moyen thérapeutique le plus actif qui puisse agir sur le processus hyperplasique est la radiothérapie qui a fait ses preuves dans le traitement des tumeurs hypophysaires.

NANISME

Définition et divisions. — Le nanisme est caractérisé par l'état d'un sujet dont la taille est de beaucoup inférieure à celle des sujets de même âge et de même race. La cause du vice de développement est très variable : au point de vue morphologique, le nanisme se présente d'ailleurs sous des types très différents. Meige et Bauer distinguent :

1° *Le nanisme total ;*

2° *Le nanisme avec déformations.*

1° **Le nanisme total** pour Meige et Bauer est celui dans lequel il y aurait absence de disproportion entre les différents segments de l'individu, il y aurait un développement minime avec harmonie complète des formes. Poncet avait proposé pour ces cas le nom de pygméisme. Les sujets atteints de nanisme total représenteraient ainsi l'état superlatif du *chétivisme* de Bauer, dont les attributs sont « débilité et gracilité, petitesse du corps, sorte d'arrêt de développement qui porte sur la masse de l'individu ». Ils se rattacheraient ainsi aux infantiles du type Lorrain dont il ne serait que l'exagération. La cause de cette insuffisance de développement devrait être cherchée dans un trouble de l'ossification ou d'une fonction endocrinienne sous la dépendance d'une infection, d'une intoxication générale des ascendants alcoolisme, tuberculose, etc.

Cette variété est rare ; si l'on soumettait ces sujets, abrégés des merveilles des cieux, comme l'on disait au temps de Louis XIV, à un examen approfondi, on ne manquerait pas de trouver que la proportion des formes est relative et que la symétrie et l'harmonie, considérées comme la caractéristique du nanisme total sont moins parfaites qu'il ne semble à la simple inspection.

2° **Le nanisme avec déformation.** — Ce n'est point seulement par leur taille que les nains attirent l'attention, mais encore par la dysharmonie de leurs formes et les déformations dont ils sont porteurs.

Le nanisme est toujours alors la conséquence d'une lésion du squelette ; si les troubles sécrétoires des glandes endocrines, thyroïde, hypophyse, testicule, etc., jouent le rôle habituel dans la production du nanisme, d'autres facteurs doivent être accusés. Il y a lieu de distinguer les formes suivantes ;

I° **Nanisme endocrinien.**
1° *Nanisme thyroïdien ;*
2° *Nanisme hypophysaire ;*
3° *Nanisme surrénal.*

II° **Nanisme dû à un trouble dystrophique congénital.**
Nanisme achondroplasique.

III° **Nanisme dû à une dystrophie acquise.**
1° *Nanisme rachitique ;*
2° *Dystrophie ostéomusculaire avec nanisme* (Hutinel) :

3° *Nanisme pottique ;*
4° *Nanisme cardiaque (mitral-anangioplasique) ;*
5° *Nanisme lié à un trouble du développement du système nerveux.*

I. — Nanisme endocrinien.

1° **Le nanisme thyroïdien.** — Le nanisme thyroïdien, comme l'hypothyroïdie dont il est la conséquence, présente tous les degrés. Il en existe deux types :

a) *Le nanisme myxœdémateux proprement dit ;*

b) *Le nanisme dysthyroïdien type Brissaud* (hypothyroïdie chronique bénigne d'Hertoghe).

Les nains myxœdémateux sont non seulement de petite taille, mais ils présentent tous les symptômes du myxœdème. Les sujets qui ont été appelés « pachas » en constituent le terme extrême. On constate chez eux l'infiltration pachydermique des téguments, le facies lunaire, la bouffissure de la face, le ventre en besace avec lordose et cyphose, la pâleur cireuse des téguments, l'arrêt de développement sexuel avec microochirdie, absence de système pileux au pubis et aux aisselles, le refroidissement des extrémités avec abaissement de la température centrale, arrêt complet du développement intellectuel. Ces mêmes symptômes se rencontrent dans le *crétinisme endémique.*

L'examen radiographique décèle un retard très marqué de l'ossification : les os du carpe, du métacarpe,du tarse et du métatarse restent à l'état cartilagineux alors qu'ils devraient être ossifiés depuis longtemps ; la soudure des épiphyses est indéfiniment retardée.

A côté de ces cas survenant dans la toute première enfance, il y a toute une série de formes frustes survenant dans la seconde enfance qui constituent *l'infantilisme dysthyroïdien de Brissaud* dont la caractéristique est l'absence de développement de la taille avec légère bouffissure de la face et joues rondes, lèvres épaisses, arriération génitale et psychique.

Le nanisme thyroïdien est celui sur lequel le traitement a le plus d'action, il faut cependant en excepter les cas où il y a agénésie congénitale du corps thyroïde et où l'opothérapie est impuissante à stimuler la sécrétion d'une glande inexistante. Ici, la faillite de l'opothérapie est complète où elle n'a que la valeur d'une médication passagère dont les effets cessent en même temps que la suppression de l'alimen-

tation thyroïdienne : parfois même certains sujets ont une intolérance complète pour le corps thyroïde. Dans la plupart des cas, moyens ou légers, l'opothérapie thyroïdienne amène des transformations radicales

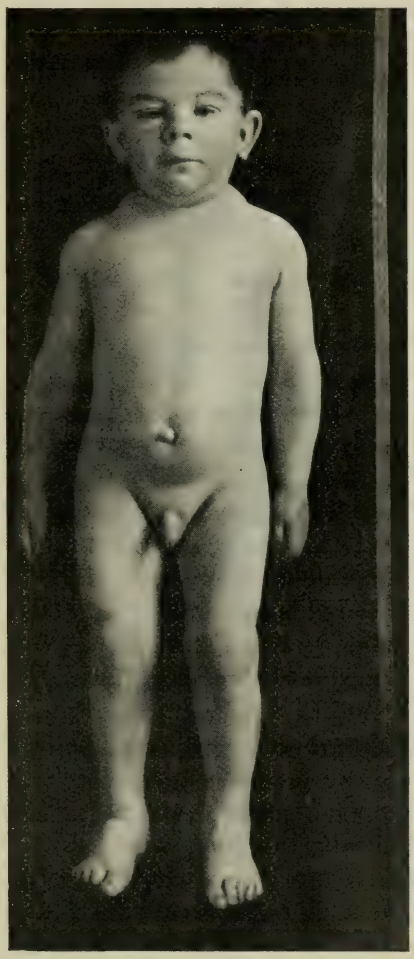


Fig. 56-57. — Nanisme myxœdémateux.

dans la morphologie, la croissance du squelette et le développement psychique. Les doses de corps thyroïde doivent être modérées chez l'enfant. La dose de 1 à 5 centigrammes *pro die* est la dose moyenne; mais il est nécessaire d'établir pour chaque individu la dose active. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est plus précoce; mais même

chez un myxœdémateux âgé de 17 à 20 ans, comme je l'ai constaté, on peut obtenir sous l'influence du traitement une amélioration des symptômes et une amélioration de la croissance de l'individu.

Tous les sujets ne réagissent pas de la même façon au traitement thyroïdien ; dans la plupart des cas, après une période de tâtonnement, on arrive à obtenir une phase d'activité, où la dose est maintenue pendant longtemps, trois semaines, un mois par exemple, avec des intervalles de repos d'une semaine, plus tard la ration d'entretien est seule prescrite et le sujet n'a plus besoin que d'une opothérapie fractionnée et espacée. Dans l'infantilisme thyroïdien, les résultats sont encore plus remarquables, les photographies successives des sujets montrent une transformation progressive.

La médication thyroïdienne demande à être renforcée par l'emploi des arsenicaux, des sels de chaux et des phosphates.

Dans le cas où la syphilis héréditaire peut être mise en cause, le traitement spécifique en injections, en frictions hydrargyriques, en injections arsenicales ou même sous la forme de préparations iodo-hydrargyriques, pris par la bouche est très bien supporté et efficace.

2° **Le nanisme hypophysaire.** — Les lésions destructives ou compressives de l'hypophyse sont la cause chez les sujets jeunes d'un arrêt de développement dans la croissance. Il y a non seulement comme l'ont montré Souques et Stephen Chauvet, arrêt de la croissance, mais encore arrêt de développement sexuel et infantilisme ; ces troubles s'accompagnent d'adiposité (syndrome de Frœlich, syndrome adiposo-génital), et de tout le cortège habituel des tumeurs pituitaires, troubles visuels principalement, hémianopsie bitemporale et atrophie optique, plus rarement somnolence, polyurie et polydypsie ; le syndrome radiologique consiste en une augmentation plus ou moins considérable de la selle turcique.

D'après Chauvet, l'opothérapie hypophysaire amène des résultats chez de tels sujets; quand il y a tumeur, les améliorations sont passagères. Dans les cas où la glande est comprimée, l'hypophysectomie est le seul traitement rationnel, pour lui permettre son développement normal mais elle constitue une opération grave.

3° **Nanisme surrénal.** — La dystrophie décrite par Hastings Gifford, sous le nom de progeria (sénilité prématurée) ou d'atéliose (inachèvement), dont les exemples ont été publiés par Variot et Apert a été attribué par Apert à une insuffisance de développement de la substance corticale de la surrénale qu'il oppose à l'hyperépinéphrie

de l'hirsutisme. Les caractéristiques de la maladie de Gifford sont la cachexie sénile précoce, le facies infantile et ridé, la taille réduite, les extrémités courtes et petites, les os petits avec des masses musculaires peu développées, la dentition incomplète ; les organes génitaux sont atrophiés, les caractères sexuels secondaires manquent, la tension artérielle est basse, le développement intellectuel est retardé. A l'examen radiographique, les épiphyses sont soudées prématurément, cette variété de nanisme est-elle uniquement d'origine surrénale ou reconnaît-elle une pathogénie plus complexe ? Il y a lieu de discuter son origine polyglandulaire.

II. — Nanisme par dystrophie congénitale.

Nanisme achondroplasique. — Chez les achondroplasiques, la petitesse de la taille a pour cause unique la diminution de longueur des segments rhizoméliques. Le signalement anthropologique de ces sujets est bien caractéristique ; la face est élargie, la tête ronde (brachycéphalie), le segment rhizomélique est diminué par rapport au segment moyen (avant-bras, jambe), les mains sont en trident. L'ensellure lombaire, le développement remarquable de la musculature, parfois véritablement athlétique, complètent le tableau ; les organes génitaux sont bien développés et les achondroplasiques sont susceptibles de se reproduire. L'intelligence est en général voisine de la normale. La cause de cet arrêt de développement est la sclérose des cartilages de conjugaison et une synostose basilaire prématurée. Les traitements institués sont inefficaces.

III. — Nanisme par dystrophie acquise.

1° **Nanisme rachitique.** — Le nanisme ne survient chez les enfants rachitiques que dans le cas de modifications profondes du système osseux portant sur l'ensemble du squelette ou ayant une localisation prédominante sur les membres inférieurs. Les nains rachitiques sont difformes (les Anglais les appellent *rickets*) : ils ont un crâne volumineux, le thorax en carène, des courbures vertébrales exagérées aussi bien dans le sens de la largeur que dans le sens de la hauteur avec des courbures de compensation consécutives; les nouures sont faciles à palper au niveau du gril costal et des petites articulations, les membres sont tordus, souvent les membres inférieurs sont incurvés en dedans au

niveau des genoux ou au contraire arqués en manche de veste ; le ventre est saillant, le bassin est rétréci ; la marche est parfois difficile et hanchée. L'intelligence est normale, les organes génitaux bien développés. Le traitement est celui du rachitisme en général .

2° **Dystrophie ostéo-musculaire avec nanisme** (Hutinel). — Sous ce nom Hutinel a décrit une affection qu'il a rangé entre le rachitisme et l'ostéomalacie. Elle peut être familiale et survient au contraire du rachitisme chez des enfants élevés au sein. La taille est très inférieure à la moyenne ; les altérations osseuses atteignent les membres inférieurs, le bassin, la colonne vertébrale, le thorax, les membres supérieurs. Il y a presque toujours un genu valgum bilatéral, qui amène au début de la maladie des troubles de la marche ; les diaphyses sont incurvées, les épiphyses et les côtes sont nouées, les fémurs sont en croche sans qu'il existe de coxa vara, en certains points existent des exostoses. L'ossification est retardée, l'interligne diaphysaire est énorme et cependant ces lésions ont tendance à la réparation. Les images radiologiques montrent des canaux médullaires limités par des rubans sombres très irréguliers, présentant des étranglements comme cela se voit dans la syphilis. Certaines diaphyses sont grillagées comme dans l'ostéomalacie. Les muscles sont atrophiés ; les malades ont des troubles fonctionnels ; difficulté à se tenir debout, à marcher, même à se retourner dans leur lit. Ils ont parfois pour progresser des mouvements de reptation comme les myopathiques. Les réactions électriques sont variables. Cet état s'accompagne d'obésité, d'arrêt de développement génital et parfois même de déficit intellectuel. Les malades sont améliorés par le traitement habituel du rachitisme, par les injections d'adrénaline. Y a-t-il dysfonctionnement polyglandulaire, sous l'influence d'une syphilis héréditaire ? Il est permis de le soupçonner d'après Hutinel.

3° **Nanisme pottique**. — Le mal de Pott survenant dans l'enfance amène l'abaissement de la taille par affaissement et coudure de la colonne vertébrale, cause de la gibbosité. Il y a lieu cependant de faire intervenir d'autres facteurs ; l'existence d'une méningomyélite pottique à l'âge de la croissance est susceptible de retarder le développement du système osseux et musculaire, et d'autre part il peut y avoir réaction thyroïdienne au processus tuberculeux et par suite dysthyroïdie. Le nanisme pottique devient d'ailleurs de plus en plus rare depuis que le diagnostic de tuberculose vertébrale est plus précoce et que la thérapeutique est plus efficace.

4° **Nanisme mitral. Nanisme anangioplasique** (nanisme dû à une lésion de l'appareil circulatoire). — La forme habituelle du nanisme cardiaque est le nanisme mitral décrit par Gilbert et Rathery, Bruneau de Laborie ; le rétrécissement mitral pur est la règle, il

Fig 58. — Nanisme rachitique. Cliché du professeur Pierre Marie.

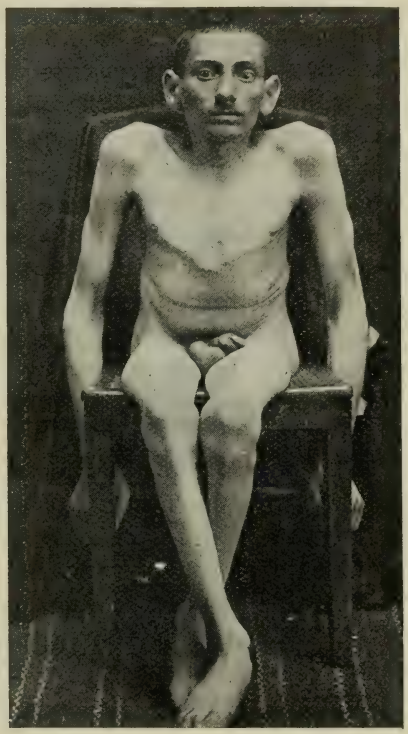


Fig. 59. — Nanisme poltique. Cliché du professeur Pierre Marie.

est souvent latent et ne se révèle par aucun trouble fonctionnel. Le nanisme mitral est peu accentué en général, il est la conséquence d'une sorte d'adaptation de l'organisme à la lésion cardiaque. La nature semble vouloir dans ces cas proportionner l'organisme avec le travail que peut fournir le cœur lésé. La syphilis et la tuberculose peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la lésion mitrale, cause du nanisme. Il y a d'ailleurs des cas complexes où le nanisme et l'infantilisme se superposent (Klippel) et où insuffisance thyroïdienne complique les troubles de la croissance.

La petitesse de la taille a été signalée par Vaquez dans la maladie bleue ; mais elle n'est pas la règle.

Le nanisme anangioplasique serait dû surtout à une aplasie générale du système artériel.

5° **Nanisme dû à un trouble de développement du système nerveux.** — Les lésions du système nerveux survenues soit pendant la vie intra-utérine, soit dans la toute première enfance, amènent dans le trophisme général et dans le développement de l'individu des perturbations profondes. Les idiots microcéphales, les enfants atteints d'hydrocéphalie ou de sclérose cérébrale peuvent avoir une diminution très notable de la taille et être de véritables nains. Les sujets de ce genre sont observés dans les Services d'enfants arriérés; certains ont même fait l'objet d'exhibitions foraines Le microsomie d'origine cérébrale est certaine, mais elle est loin d'être constante

Dans les cas très accentués la thérapeutique est impuissante. Dans les cas plus légers, la syphilis héréditaire est souvent à la base de la lésion nerveuse et un traitement énergique trouve ses indications.

Diagnostic : le chétivisme. — A côté du nanisme, Bauer et Meige distinguent sous le nom de chétivisme un état qui pour eux représente l'infantilisme type Lorrain-Brissaud ; ils lui attribuent comme caractéristique la petitesse de la taille, les formes d'un adulte qui serait à une échelle réduite. Les causes de ces états doivent être cherchées dans une tare héréditaire : alcoolisme, syphilis, tuberculose des parents. Sous le nom de *nanisme toxique*, Maurice Perrin et Richon décrivent des troubles analogues du développement qu'ils ont pu réaliser chez des animaux soumis à l'intoxication tabagique.

Il faut peut-être rattacher au chétivisme le pygméisme de race ; il existe encore au centre de l'Afrique des tributs de pygmées qui sont cantonnées dans des territoires très limités. Il y a lieu de se demander si ces races ne sont point les victimes de conditions de misère physiologique commune qui ont pour conséquence la diminution de la taille.

RACHITISME

Par E. Apert, Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.

Nous n'aurons d'abord en vue dans notre description que le rachitisme vulgaire de la première enfance. C'est celui qui est d'observation courante et de beaucoup le plus important au point de vue pratique.

Ultérieurement, nous consacrerons de courts articles aux formes de rachitisme plus rares et encore discutées : rachitisme tardif ou des adolescents, rachitisme congénital.

I. — RACHITISME VULGAIRE

Définition. — Le rachitisme est une maladie générale qui frappe les enfants du premier âge élevés d'une façon défectueuse, et qui se traduit par une altération générale de la nutrition et de la croissance avec localisation spéciale sur le système osseux, d'où gonflement, ramollissement, déformation des os atteints.

Étiologie. — Dans la très grande majorité des cas, le rachitisme apparaît vers l'âge de 6 à 8 mois, chez des enfants dont les conditions de vie antérieure ont été défectueuses. Il s'agit presque constamment d'enfants plus ou moins privés d'air et de lumière et élevés artificiellement, au biberon, sans qu'on ait tenu compte des préceptes nécessaires relatifs à la stérilisation et au coupage du lait, à l'espacement des tétées, à la propreté des récipients ; souvent aussi il s'agit d'enfants ayant reçu prématurément des aliments grossiers non en rapport avec leur âge, pain, bouillies et panades insuffisamment cuites, voire même légumes, viandes, fruits, gâteaux. Tous ces enfants ont eu plus ou moins, du fait de ces défectuosités hygiéniques, des troubles nutritifs et digestifs ; ils ont ou ont eu des alternatives de selles dures, en bou-

lettes, insuffisamment imprégnées de bile, et de selles liquides mélangées de flocons blanchâtres, et parfois de glaires, avec des flux de bile jaune ou verte ; souvent même ils ont eu des troubles digestifs plus accusés, hoquets répétés, régurgitations habituelles, vomissements, poussées de diarrhée fébrile. Ils ont le gros ventre habituel aux enfants dyspeptiques, tantôt le gros ventre tympanique avec tension de la paroi, tantôt le gros ventre flasque avec anses intestinales dont les saillies et dépressions sont visibles sur la paroi abdominale. Ces enfants sont en outre pâles, bouffis ; leurs chairs sont molles ; ils s'affaissent sur les genoux de leurs mères au lieu de se redresser comme les enfants en bonne santé ; ils manquent de vivacité ; leur regard même est terne, sans expression ; ils s'intéressent peu à ce qui se passe autour d'eux. Cette altération de l'état général accompagne ou même précède les débuts des altérations rachitiques du squelette. L'influence sur sa production des conditions de vie défectueuse, en particulier du confinement et de l'alimentation vicieuse, se retrouve dans la très grande majorité des cas et ne peut manquer de frapper quiconque a observé beaucoup de ces enfants rachitiques.

Il importe toutefois d'analyser plus complètement ces éléments étiologiques.

Alimentation. — L'observation journalière montre que le rachitisme est infiniment plus fréquent chez les enfants élevés artificiellement que chez les enfants alimentés uniquement au sein. Toutefois l'usage du lait animal ne peut à lui seul causer le rachitisme quand d'autres éléments n'interviennent pas. Les enfants élevés au biberon, même dès la naissance, ne deviennent pas rachitiques quand cette alimentation est bien supportée par le tube digestif, ce qui est la règle quand l'enfant est sain, né à terme, sans hérédité morbide marquée, et quand le lait est stérilisé, coupé d'eau bouillie en proportion convenable relativement à l'âge, quand les repas sont suffisamment espacés et quand la quantité de lait absorbé est rationnellement réglée. Inversement, le rachitisme peut se voir chez des enfants nourris exclusivement au sein, mais seulement quand il s'agit d'enfants ayant gravement souffert dans leur santé.

La question d'alimentation n'intervient donc que pour une part dans l'étiologie du rachitisme. Pour produire le rachitisme, il faut que d'autres éléments s'y ajoutent, en particulier les troubles dyspeptiques, le confinement, les infections chroniques ou répétées. Mais ces éléments sont beaucoup plus efficaces chez l'enfant au biberon que chez l'enfant au sein. Plus le biberon a été commencé de bonne heure, plus

le rachitisme est fréquent. Le mode d'alimentation ne semble du reste agir que par l'intermédiaire des troubles digestifs qu'il engendre ; beaucoup plus fréquents chez l'enfant élevé artificiellement que chez l'enfant nourri au sein, beaucoup plus fréquents quand le lait de vache est de mauvaise qualité, ou donné irrégulièrement, ou en trop grande quantité, que quand l'alimentation au biberon est faite avec les précautions nécessaires.

De même, le sevrage prématuré est une cause puissante de rachitisme. Il survient quand les bouillies sont données trop tôt en plus du lait, surtout si ces bouillies sont insuffisamment cuites, quand surtout au lait et aux bouillies on a trop tôt adjoint des aliments grossiers, des soupes, des panades peu cuites, du pain, des gâteaux, des fruits, de la viande, quand en outre ces aliments sont donnés sans règle, à toute heure du jour.

Les troubles digestifs sont parfois facilement relevables dans les antécédents quand l'enfant a eu des poussées graves de gastro-entérite ; mais plus souvent encore l'enfant n'a souffert que de dyspepsie chronique à laquelle des parents peu attentifs ont pu ne pas prêter attention. Mais quand les circonstances permettent une enquête suffisamment éclairée sur les antécédents, on retrouve en général de la constipation habituelle, avec débâcles intermittentes, ou des selles non homogènes, plus ou moins mélangées de glaires, témoignant d'un état habituel de catarrhe intestinal.

Toutefois ni la fréquence ni l'intensité du rachitisme ne sont proportionnels à la gravité des troubles digestifs. C'est que d'autres éléments doivent se joindre à ceux-ci pour que leur action commune ait une haute efficacité.

Confinement. — L'absence d'air et de lumière joue un rôle important. Les enfants qui sont sortis tous les jours, ceux qui sont élevés dans des chambres spacieuses et aérées ne deviennent que bien rarement rachitiques. Au contraire le rachitisme est fréquent chez les enfants élevés dans les quartiers surpeuplés des grandes villes, dans des locaux ne prenant jour et air que dans des cours et des passages sombres et humides.

Le rachitisme n'est pourtant pas inconnu dans les populations rurales, mais il ne se voit guère que dans les contrées où des usages déplorables font que les enfants de la première année sont presque constamment laissés au fond de profonds lits de bois ressemblant plus à des cercueils qu'à des berceaux, ou ficelés dans des corbeilles avec des bandes qui les immobilisent, ou mis en armoire comme cela se voit

encore dans quelques coins de Bretagne, et quand berceaux ou corbeilles sont constamment relégués dans des chambres sombres et humides, surtout dans les pays où les maisons sont elles-mêmes bâties dans des terrains humides ou par trop ombragés.

Au Brésil, M. Clemente Ferreira note que le rachitisme est très rare, sauf chez les hérédo-syphilitiques, malgré la fréquence des troubles digestifs, des fautes alimentaires et du surpeuplement des habitations. Mais celles-ci sont largement éclairées par le soleil. Le grand rachitisme n'existe pas. Le petit rachitisme qu'on observe à Sao-Paulo dans une proportion de 5 p. 100 des enfants est encore plus rare à Rio où la période d'insolation annuelle est beaucoup plus longue.

Infections répétées ou chroniques. — M. Marfan a insisté sur ce point que les causes précédentes ont toute leur efficacité chez les enfants qui ont d'autre part subi l'influence d'infections répétées ou chroniques. Il a particulièrement insisté sur l'action favorisante des pyodermites multiples et répétées, des infections broncho-pulmonaires à répétition, des infections naso-bucco-pharyngées, des otites suppurées chroniques, ainsi que de la tuberculose et de la syphilis.

Cette dernière infection mérite une mention spéciale. Tandis que les autres sont le plus souvent postérieures de plusieurs mois à la naissance, l'infection syphilitique agit de façon précoce, puisque c'est déjà pendant tout le cours de sa vie intra-utérine que l'enfant a pu en ressentir l'influence. Aussi le rachitisme est-il particulièrement précoce chez les hérédo-syphilitiques ; en raison, non de la syphilis, mais du jeune âge des sujets, il frappe plus le squelette du crâne que le squelette des membres, et c'est surtout chez les hérédo-syphilitiques que l'on constate le craniotabes, forme précoce du rachitisme cranien que nous aurons à décrire à la symptomatologie.

Les trois éléments étiologiques que nous venons d'invoquer expliquent de façon très satisfaisante les remarques étiologiques diverses qui ont pu être faites à propos du rachitisme.

Distribution géographique. — Le rachitisme est rare en dehors de la race blanche parce que l'alimentation au sein et la vie de la mère et de l'enfant au grand air sont la règle presque exclusive dans la très grande majorité des races de couleur. Pour la même raison, le rachitisme est moins fréquent dans les races blanches méditerranéennes que dans les races germaniques. La fréquence particulière du rachitisme à Vienne semble due à l'habitude néfaste du sevrage prématuré.

Histoire de la maladie. — Pour la même raison, le rachitisme était rare dans les races préhistoriques et dans l'antiquité ; les ossements retrouvés dans les stations préhistoriques, dans les cimetières mérovingiens, et même dans ceux du moyen âge ne montrent guère de déformations rachitiques. J'ai pu avec M. Félix Regnault explorer les milliers d'ossements des vieux cimetières parisiens accumulés dans les catacombes sans trouver trace de rachitisme.

L'histoire de la maladie concorde bien avec ces faits ; on ne trouve dans les vieux auteurs médicaux aucune mention du rachitisme ; cela ne veut pas dire qu'il n'existait pas ; mais il est certain que ce n'est que dans la première moitié du dix-septième siècle qu'il devint subitement assez fréquent et assez intense pour émouvoir vivement les populations, et pour qu'un sobriquet populaire ait été donné aux sujets atteints, celui de *Riquet*, diminutif de Henri, sobriquet qui reste connu aujourd'hui par le conte de Riquet à la houppe. C'est l'époque où les mœurs plus naturelles du moyen âge font place aux habitudes artificielles, que précieuses et pédants jugent bien supérieures. La propreté corporelle n'est pas en honneur : plus d'étuves dans les villes, cette survivance des bains romains. En ce qui concerne plus spécialement la première enfance, c'est l'époque où se généralise l'élevage au petit pot, forme primitive du biberon. En Angleterre, la maladie avait pris subitement une telle extension que le collège des médecins de Londres chargea une commission d'une enquête sur le nouveau mal; le rapport fut rédigé par Glisson ; d'abord manuscrit (1650) il fut plus tard imprimé à Leyde sous le titre *De rachitide sive morbo puerili, qui vulgato the Rickets dicitur, tractatus.* L'enquête démontrait bien que la maladie était nouvelle. A peine l'auteur avait-il pu relever quelques cas isolés remontant à 1612 et 1620 alors que peu d'années plus tard l'affection était devenue fréquente. Cette différence paraît bien être en relation avec des modifications dans la façon d'élever les jeunes enfants. C'est peu de temps auparavant que Van Helmont (1577-1644) avait combattu l'usage du lait dans l'alimentation des enfants.

Hérédité. — L'hérédité similaire du rachitisme est très rarement notée. Fréquemment au contraire on trouve dans une famille plusieurs frères et sœurs atteints de rachitisme, mais il est très difficile de distinguer ce qui peut revenir à l'hérédité au milieu de ce qui est la conséquence des mauvaises conditions ambiantes.

L'influence des mauvaises conditions de santé des parents au moment de la conception, et de la mère pendant la grossesse semble éga-

lement jouer un rôle en diminuant la robustesse de l'enfant et en facilitant l'action des facteurs nocifs.

Le *sexe* n'a aucune influence, du moins dans le rachitisme de la première enfance ; l'*âge* joue un rôle très important. Nous avons vu que le rachitisme vulgaire débute en général vers 6 ou 8 mois ; on observe toutefois un rachitisme précoce, surtout chez les hérédo-syphilitiques, débutant vers 5, 4, même 3 mois ; nous aurons à discuter dans des paragraphes spéciaux les questions controversées du rachitisme congénital et du rachitisme des adolescents.

Symptomatologie. **Altérations osseuses.** — Bien que les altérations du squelette ne soient que l'aboutissement d'un trouble grave de la nutrition générale, ces altérations sont le symptôme qui domine la situation clinique, et c'est pour elles qu'il convient de commencer la description.

Crâne. — Les modifications de la calotte cranienne sont différentes selon qu'il s'agit d'un enfant des trois premiers trimestres (rachitisme précoce), ou d'un enfant plus âgé.

Dans le rachitisme précoce, ce qui domine est l'amincissement et la flexibilité des os de la calotte et particulièrement de l'écaille de l'occipital. C'est ce qu'on appelle le *cranio-tabes*. Pour le constater il faut empaumer la tête de l'enfant entre les deux mains de façon que la pulpe des doigts se trouve au niveau de l'occiput. La pression modérée des extrémités digitales sur la partie postérieure du crâne tout le long de la suture lambdoïde provoque une dépression de l'os qui reprend sa place avec un ressaut quand on cesse la pression : on a la même sensation que quand on déprime un fort parchemin.

Plus exceptionnellement, le cranio-tabès se rencontre sur la région pariétale ou même sur la région frontale.

Quand l'occasion se présente d'examiner *de visu* une calotte cranienne ayant donné pendant la vie la sensation caractéristique du cranio-tabes, on voit qu'à la région où cette sensation est perçue répond une zone d'amincissement des os du crâne, et parfois même des lacunes de substance osseuse au niveau desquelles l'os est remplacé par une membrane fibreuse analogue à celle qui comble les fontanelles avant leur fermeture. Les dépressions et les perforations dessinent des figures irrégulières reproduisant en creux les saillies des circonvolutions cérébrales sous-jacentes. Selon la règle générale qui veut que les organes mous, mais animés de mouvements, creusent les organes les plus durs (sillons d'artères et de veines sur les surfaces osseuses, va-

rices, anévrysmes), les circonvolutions creusent la face interne des os du crâne, mais, tandis qu'à l'état normal le processus d'ossification compense, et au delà, cette usure, chez les rachitiques il devient insuffisant ; l'os s'amincit et se perfore. La prédominance de la lésion à l'occiput s'explique parce que la pesanteur accroît dans cette région la pression des circonvolutions sur la région occipitale du crâne, quand l'enfant est couché sur le dos dans son berceau. Quand l'enfant est habituellement couché latéralement, et si on n'a pas soin de varier le côté, le crâne ramolli se déforme asymétriquement ; M. Guéniot a attiré l'attention sur cette origine de ce qu'il a appelé le *crâne oblique ovalaire* et que les craniologues appellent *plagiocéphalie*. Dans ce cas les dépressions et perforations du cranio-tabes sont plus accentuées du côté aplati, ce qui confirme bien le rôle de la pesanteur. MM. Marfan et Jules Renault ont insisté sur ces faits.

Un autre point mérite en outre d'être mis en lumière. Il est remarquable que les centres d'ossification des os craniens échappent au cranio-tabes. Ce sont les points les plus anciennement ossifiés. Au contraire, les points périphériques de chaque pièce squelettique sont particulièrement atteints, ce qui s'explique par ce fait que c'est là que la croissance de l'os est le plus nécessaire pour combler au fur et à mesure les béances des sutures résultant de l'accroissement du crâne.

Béance des sutures et fontanelles. — Ce que nous venons de dire donne en même temps l'explication pathogénique d'un autre symptôme qui s'observe sur les crânes rachitiques : le retard de la soudure des sutures craniennes et de la fermeture des fontanelles. Dans le rachitisme tout à fait précoce, ce retard porte sur toutes les sutures et toutes les fontanelles. Dans le rachitisme vulgaire, dont les premiers symptômes ne s'observent qu'après le premier semestre, les sutures et les fontanelles autres que la fontanelle antérieure sont déjà engrenées quand le trouble de la croissance osseuse apparaît. Aussi, c'est seulement la béance de la fontanelle antérieure qui s'observe. D'après une statistique de M. Chaumier portant sur 243 enfants examinés cliniquement, la fontanelle antérieure n'est jamais fermée chez les enfants de moins de neuf mois ; à un an, elle est fermée chez 5 p. 100 des enfants, à 18 mois chez 33 p. 100, à 20 mois chez 49 p. 100, à 22 mois chez 66 p. 100, à 2 ans chez 81 p. 100, à 2 ans et demi, chez 96 p. 100. On peut dire d'après cette statistique que chez la majorité des enfants la fontanelle se ferme dans la seconde moitié de la seconde année, et que la béance de la fontanelle après deux ans est anormale ; ce retard doit être considéré comme le plus souvent dû au rachitisme.

Bosses rachitiques du crâne. — A partir du septième ou huitième mois,

on observe sur les os craniens des rachitiques une altération qui fait défaut dans le rachitisme plus précoce. Sur la partie centrale des pièces osseuses de la calotte cranienne apparaît un épaississement osseux qui s'étend circulairement à partir du point primitif d'ossification comme centre. Plus épais au milieu qu'à la périphérie, il forme comme une lentille convexe surajoutée à la surface extérieure de la pièce osseuse. Il est constitué par de l'os de nouvelle formation, spongieux, à larges aréoles pleines d'une moelle fortement vascularisée. Une telle formation n'existe jamais à la face interne. C'est aux deux bosses frontales que ces saillies sont le plus marquées, puis aux deux bosses pariétales. Elles donnent au crâne rachitique une forme spéciale. Le front est saillant ; quand le sillon qui sépare les deux bosses symétriques est très accusé, le crâne devient natiforme (en forme de fesses).

Le crâne rachitique est en outre déformé dans son ensemble. La largeur est augmentée aux dépens de la longueur (*brachycéphalie*). La forme générale est carrée au lieu d'être ovoïde.

Face et Dents. — Les *dents* sortent tardivement chez les rachitiques et leur ordre de sortie est souvent bouleversé. Mais les dents elles-mêmes ne sont pas malformées, ce qui se comprend puisque les dents de lait se forment dans la mâchoire dès la vie intra-utérine. En revanche elles sont souvent mal rangées, ce qui tient, comme l'irrégularité de leur sortie, aux altérations des arcades alvéolaires des maxillaires. Le maxillaire supérieur a tendance, au cours de la deuxième année de vie des rachitiques, à se déformer par aplatissement latéral ; la voûte palatine prend la forme en ogive ; la courbe cycloïde de l'arcade dentaire supérieure devient polycyclique, irrégulière. Il en résultera des chevauchements, des déplacements des dents définitives. Ces déformations de la voûte, des parois et de la mâchoire sont parmi les plus persistants des stigmates du rachitisme et c'est parfois le seul qui se retrouve chez l'adulte.

La *mandibule* se déforme de la même façon et sa courbe cycloïde se transforme et devient trapézoïde.

Colonne vertébrale. — Elle a tendance à s'incurver. Dans le jeune âge, cette incurvation se fait surtout en avant (cyphose). Les courbures latérales sont surtout le fait du rachitisme tardif que nous étudierons plus loin.

Thorax. — La tuméfaction des articulations chondrocostales est

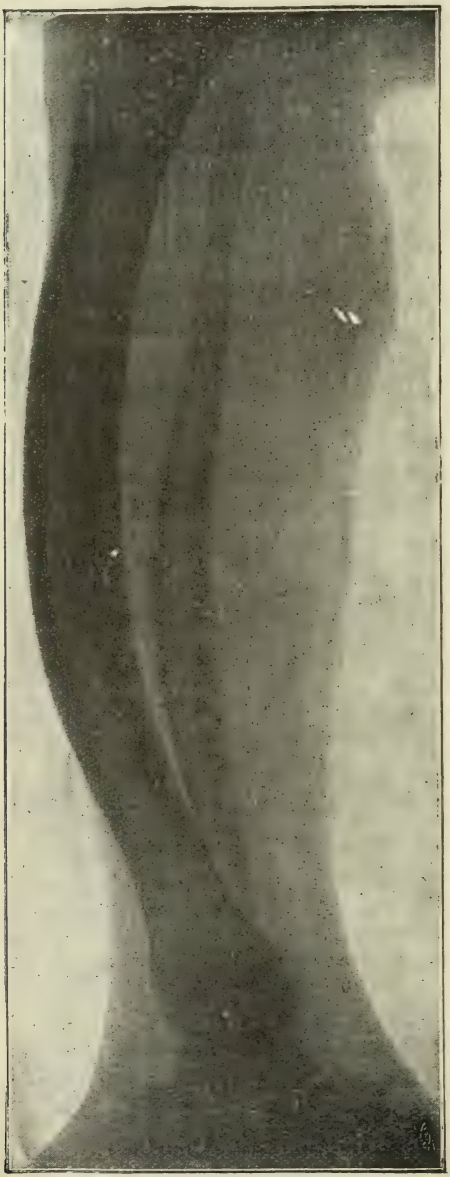
un des symptômes les plus précoces et les plus constants du rachitisme. La série de ces nodosités, de la première à la dixième côte, forme ce qu'on appelle le *chapelet rachitique*. Les côtes elles-mêmes se ramollissent. Les côtes inférieures, maintenues par la tension abdominale, conservent leur forme normale, mais les supérieures, celles qui sont en rapport avec le poumon, aplatissent leur courbure. Il en résulte une dépression latérale au niveau de la voûte diaphragmatique, dépression formant angle dièdre entre le plan aplati des vraies côtes et la surface des fausses côtes déjetées en dehors (*Coup de hache rachitique*). Le thorax regagne dans le sens antéro-postérieur ce qu'il perd en largeur ; il est étiré d'avant en arrière (*thorax de poulet*).

Fig. 60. — Incurvation rachitique du membre inférieur.

Membres. — Le premier symptôme est la tuméfaction des extrémités des os longs. Elle est surtout sensible au niveau du poignet qui tend à devenir globuleux. Dans les cas accentués on retrouve la même déformation aux malléoles ; l'exploration de la malléole interne permet de sentir au niveau du cartilage interdiaphysoépiphysaire un bourrelet caractéristique (Marfan). Au-dessus et au-dessous du genou, les tuméfactions donnent à cette articulation une forme globuleuse.

Les diaphyses se ramollissent et ont tendance à s'incurver. Cette incurvation se fait par exagération des courbures naturelles de l'os. Il en est du moins ainsi au membre supérieur, et, tant que l'enfant ne marche pas, au membre inférieur. Mais, du fait de la position debout, la pesanteur du corps provoque dans les os des membres inférieurs des déformations plus accentuées et de types divers (fig. 60 à 64); le plus

fréquent est l'incurvation du fémur avec convexité antéro-externe com-



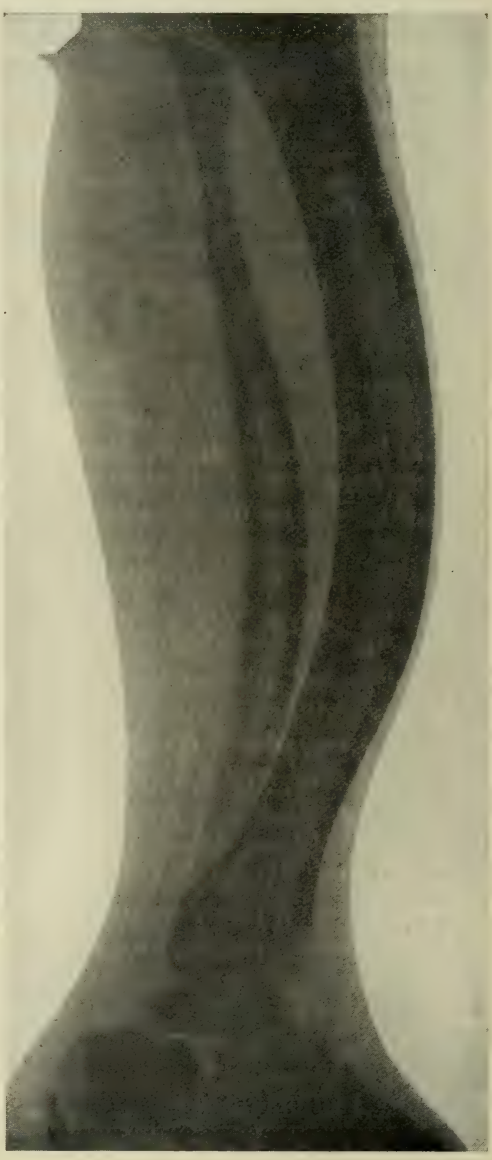


Fig. 61 et 62. — Jambes rachitiques, radiographies.

binée avec l'incurvation des os de la jambe à convexité antéro-interne.

Les *os courts* et les *os plats* n'échappent pas au rachitisme, mais leurs atteintes sont moins reconnaissables cliniquement.

Les *fractures* sont considérées comme fréquentes chez les rachitiques ; il importe toutefois d'en défalquer les fractures multiples et répétées en rapport avec la fragilité constitutionnelle des os, maladie congénitale et familiale du périoste coïncidant avec l'amincissement des sclérotiques (sclérotiques bleues) et des parties fibreuses de l'oreille (tendance à la surdité).Cette affection peut du reste se combiner avec le rachitisme. Beaucoup de fractures multiples dites rachitiques sont en réalité de la fragilité constitutionnelle comme le prouve la familialité de ces faits. Mais en dehors de ces cas, il reste incontestable que les os rachitiques se fracturent plus facilement que les os sains ; ce sont souvent des fractures incomplètes, irrégulières, avec engrènement des fragments, et par suite elles n'entraînent pas un écartement sensible des fragments. Mais il faut se méfier de la facilité des déviations angulaires et de la lenteur de la consolidation, ainsi que de l'exubérance du cal.

De même dans les *décollements épiphysaires*.

Altérations des organes hémopoïétiques. — Les altérations des os dans le rachitisme ne sont que la conséquence des modifications de la moelle osseuse, lesquelles font elles-mêmes partie d'un ensemble frappant les organes hémopoïétiques en général, et entraînant un plus ou moins grand degré d'altérations sanguines.

Anémie. — Les altérations sanguines les plus constantes sont un degré souvent bien marqué d'anémie. Les téguments sont pâles, les veines tracent sous la peau un lacis bleuâtre plus apparent que chez les enfants sains.

L'examen microscopique du sang permet de noter une diminution de nombre des globules rouges, coïncidant presque constamment avec une diminution de la valeur globulaire en hémoglobine. On note souvent de l'inégalité de dimension des globules, de la déformation des globules, des inégalités de colorabilité, parfois des hématies granuleuses, témoignage de fragilité globulaire. Enfin on rencontre des hématies à noyau en nombre d'autant plus grand que l'enfant est plus jeune et que l'anémie est plus intense. On sait que la présence des globules nucléés est la règle dans l'anémie du premier âge.

Il y a en général une augmentation parfois notable du nombre des globules blancs (20.000 à 30.000 au lieu de 8 à 10.000), portant surtout sur les mononucléaires ; les éosinophiles sont parfois augmentés de

nombre ; dans les anémies marquées on voit apparaître des myélocytes. Du reste, ces altérations sont de règle dans les anémies de la première enfance quelle qu'en soit l'origine ; il n'y a pas d'altération sanguine spéciale au rachitisme.

Rate. — Elle est souvent décelable à la palpation, d'une part parce que les déformations thoraciques peuvent la refouler en bas, d'autre part parce qu'un degré plus ou moins marqué d'hypertrophie splénique est de règle dans le rachitisme.

Aux autopsies on trouve la rate volumineuse, dure, scléreuse. La capsule et les travées fibreuses sont épaissies.

La coïncidence d'une rate notablement hypertrophiée avec une anémie intense, de la myélocytose, des globules nucléés abondants constitue le syndrome de l'*anémie pseudo-leucémique de Luzet*. Ce syndrome ne se voit guère que chez des enfants atteints d'un degré plus ou moins marqué de rachitisme, non que les deux affections aient un rapport direct entre elles, mais parce que toutes deux sont des réactions possibles de l'organisme infantile aux causes morbides diverses.

Organes lymphoïdes. — On peut en dire autant de la fréquence très grande des *végétations adénoïdes nasopharyngées* et de *l'hypertrophie amygdalienne* en coïncidence avec le rachitisme. M. Marfan a insisté sur ce fait que le facies dit adénoïdien ne se réalise que parce que le rachitisme concomitant favorise la déformation du massif osseux facial.

Les *ganglions lymphatiques* du cou, des aines, des aisselles sont fréquemment perceptibles, comme du reste dans tous les états de nutrition défectueuse chez le jeune enfant. Mais on n'observe de graves adénopathies que s'il y a coïncidence d'un élément morbide surajouté et le plus souvent de tuberculose.

Le *thymus* est souvent plus gros que l'âge ne le comporte.

Fonctions neuro-musculaires. — La marche est plus ou moins retardée ; de même chez les enfants plus jeunes la faculté de se redresser pour passer de la position couchée à la position debout ou même simplement à la position assise. On attribue ce retard aux déformations osseuses, mais celles-ci ne deviennent marquées aux membres inférieurs que justement du fait de la marche et de la station debout ; on l'a expliqué par des douleurs épiphysaires, mais il ne paraît pas que l'affection soit réellement douloureuse ; on a invoqué le relâchement des muscles, mais il n'est à son maximum que quand, l'enfant marchant,

les déformations s'accusent ; en réalité le muscle paraît directement atteint par le rachitisme au même titre que l'os, et on peut mettre en relief une débilité musculaire (Marfan) qui se traduit par la diminution de la tonicité du muscle et une laxité particulière des articulations permettant de donner aux enfants des attitudes paradoxales. Le syndrome neuro-musculaire de la première enfance, caractérisé par la vivacité des réflexes tendineux, l'existence du signe de Babinski et la conservation des attitudes (Lesage et Collin) persiste chez les rachitiques beaucoup plus longtemps que leur âge ne le comporte.

L'intelligence n'est pas atteinte dans le rachitisme. Si le développement intellectuel est parfois retardé, ce n'est que quand le développement physique l'est considérablement, et ce retard intellectuel est transitoire.

Quant à la *tétanie*, aux *spasmes de la glotte*, à *l'état tétanoïde* qui, dans les pays germaniques, sont très fréquents, comme le rachitisme lui-même, et considérés comme étant sous sa dépendance, ils semblent qu'ils soient, comme le rachitisme, en rapport avec des conditions de vie défectueuse et que la coïncidence trouve ainsi son explication. On a pu du reste en observer des cas en l'absence de toute atteinte de rachitisme.

Évolution. — Quand les déformations rachitiques sont peu accentuées, elles s'atténuent quand l'enfant grandit. En particulier les nodosités costales et les nouures des articulations rétrocèdent à partir de l'âge de 5 à 6 ans, et il n'en subsiste souvent à l'âge adulte aucun reliquat.

Quand les déformations sont très accentuées, la rétrocession qui survient n'est qu'incomplète, et il subsiste des déformations parfois considérables. Toutefois la plus grande irrégularité est observée à ce point de vue. Tantôt un ensemble de déformations subsiste, presque aussi complet qu'à la période d'état, tantôt c'est seulement une région limitée du squelette qui reste atteinte : parfois le thorax seul reste déformé, avec persistance du coup de hache thoracique ou persistance d'entonnoirs médians ou latéraux ; parfois les os des membres restent seuls atteints, fait qui est plus rare aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Ceux-ci conservent assez souvent les incurvations des diaphyses dues à la pesanteur corporelle ; c'est surtout à la diaphyse tibiale qu'on constate la persistance des déformations.

Les déformations des membres inférieurs entraînent des troubles de la statique du bassin qui font que son accroissement s'achève de façon vicieuse. Les modifications du bassin des femmes rachitiques entravent gravement le processus de l'accouchement. Elles ont été pour cette

Fig. 63. — Déformation rachitique des membres inférieurs.

Fig. 64. — Déformation rachitique des membres inférieurs.

raison minutieusement étudiées par les accoucheurs et on en trouvera dans les traités d'obstétrique des descriptions détaillées.

Le point de vue obstétrical mis à part, les déformations rachitiques persistantes n'ont guère d'importance qu'au point de vue esthétique. Toutefois les déformations des membres inférieurs peuvent, quand elles restent très accentuées, gêner gravement la marche et constituer une véritable infirmité. Les déformations graves de la colonne vertébrale et du thorax peuvent entraver les fonctions respiratoires, entraîner l'emphysème et des bronchites répétées et chroniques, dilater le cœur droit et diminuer ainsi gravement la résistance de l'individu aux maladies.

Diagnostic. — Le diagnostic du rachitisme, dans la forme vulgaire du jeune âge qui nous occupe actuellement, n'offre pas de difficultés, tant à sa période d'état, qu'ultérieurement pour le diagnostic des séquelles persistantes.

Chez le jeune enfant, peu d'états peuvent prêter à la confusion avec le rachitisme. Toutefois, le rachitisme est si fréquent, surtout chez les enfants malades, qu'il coexiste souvent avec d'autres états morbides ; il importe alors de rendre à chaque état morbide ce qui lui appartient et de ne pas attribuer uniquement au rachitisme, à cause de déformations rachitiques coexistantes, des états tels que l'hydrocéphalie, la syphilis osseuse, la tuberculose osseuse, les exostoses ostéogéniques, la fragilité constitutionnelle des os, le scorbut.

Le *crâne hydrocéphalique* ne peut être confondu avec le crâne rachitique que quand l'hydrocéphalie est peu prononcée. La forme générale du crâne hydrocéphalique est globuleuse, celle du crâne rachitique cubique. La béance des sutures et des fontanelles, ainsi que la tension de ces parties membraneuses est beaucoup plus marquée dans l'hydrocéphalie. L'examen ophtalmoscopique montre chez les hydrocéphales une stase papillaire qui n'existe pas dans le rachitisme simple.

L'*hérédosyphilis* peut atteindre les os de deux façons : 1° par syphilome de l'os ou du périoste, localisation directe de tréponèmes sur ces organes ; 2° par dystrophie hérédo-syphilitique non virulente.

Dans le premier cas, on peut noter des tuméfactions multiples sur différents os, y compris les os du crâne. Mais elles sont irrégulièrement réparties ; sur le crâne, elles n'ont pas de rapport avec le centre d'ossification tandis que les bosses rachitiques siègent à peu près symétriquement sur les quatre noyaux osseux des deux frontaux et des deux pariétaux. Aux membres les localisations osseuses de l'hérédo-syphilis siègent sur les diaphyses et, lorsqu'elles s'accentuent, leur donnent la forme en fuseau ou en fourreau de sabre ; elles n'atteignent qu'une ou

quelques diaphyses ; le rachitisme tuméfie au contraire les zones de jonction de la diaphyse avec l'épiphyse, et, si certaines zones sont plus particulièrement atteintes, néanmoins la plupart de ces zones accessibles à l'exploration sont touchées et leur symétrie est à peu près complète. Le chapelet rachitique, bien caractérisé par sa localisation aux extrémités costales et par sa symétrie, ne se voit pas dans l'hérédo-syphilis, sauf naturellement quand il y a coïncidence de rachitisme, ce qui est fréquent. D'après ce que nous venons de dire, on peut alors faire la part des deux éléments nosologiques. La dystrophie hérédo-syphilitique non virulente entraîne des altérations graves de l'état général de l'enfant, des troubles de la croissance et des anomalies du développement. Elle facilite, d'autre part, puissamment le processus rachitique. Toutefois un certain nombre de déformations osseuses sont plus spéciales à l'hérédo-syphilis : le front olympien, l'ensellure nasale, le tibia en fourreau de sabre, les syphilomes juxta-épiphysaires, les périostites hypertrophiques ; ces deux dernières lésions se distinguent des déformations rachitiques, non seulement par la localisation et l'absence de symétrie, mais aussi parce qu'elles sont habituellement beaucoup plus douloureuses, soit spontanément, soit à la pression.

La confusion est rare avec la *tuberculose osseuse*, dont les foyers, quand ils sont multiples, n'ont ni l'électivité, ni la symétrie des lésions rachitiques. Les foyers tuberculeux sont en outre sensibles à la pression bien plus que les localisations syphilitiques ou rachitiques.

La *fragilité constitutionnelle des os* se manifeste par des fractures multiples qui peuvent être considérées à tort comme dues au rachitisme, et par des cals exubérants qui peuvent simuler les tuméfactions rachitiques. On comprend que l'erreur soit possible quand les lésions sont multiples. Les déformations qui en résultent peuvent être identiques à certains reliquats du rachitisme. Mais cette ressemblance ne doit pas faire confondre les deux affections. Considérer la fragilité constitutionnelle comme due au rachitisme est une erreur absolue ; nosologiquement ces deux affections sont très distinctes. La première est une maladie congénitale, familiale, portant sur la constitution des membranes fibreuses en général, périoste compris, de là l'état particulier d'amincissement de la sclérotique (sclérotiques bleues) et la tendance à la surdité. Le pronostic est différent puisqu'il n'y a pas tendance à l'amélioration spontanée comme dans le rachitisme.

Le *scorbut* donne des lésions osseuses qui ont fait décrire primitivement le scorbut de la première enfance sous le nom de rachitisme hémorragique ; mais l'élément douleur a dans le scorbut une prépondérance qui manque dans le rachitisme ; les hématomes sous-périostés du scor-

but donnent une tuméfaction en fuseau bien plus étendue le long de l'os que les tuméfactions localisées à l'extrémité osseuse dues au rachitisme. Enfin on trouve dans le scorbut, quand l'enfant a déjà percé quelques dents, des tuméfactions saignantes du bord gingival au pourtour du collet dentaire qui manquent dans le rachitisme.

Les exostoses ostéogéniques multiples ne peuvent donner lieu à erreur que chez l'enfant déjà grand ou l'adulte, nous y reviendrons à propos du rachitisme tardif.

Pathogénie. — La pathogénie du rachitisme n'est pas encore complètement élucidée. Néanmoins ce que nous en savons mérite d'être exposé, car cela permet d'expliquer le mode d'action de plusieurs médications reconnues efficaces.

Lorsqu'on examine microscopiquement un os rachitique au niveau de la zone d'accroissement de l'os, on constate des altérations particulières. Les cavités osseuses sont pleines d'une moelle congestionnée et en prolifération ; les *cellules de la moelle osseuse, myélocytes neutrophiles*, sont irrégulières comme volume, comme richesse en granulations neutrophiles, comme colorabilité du noyau et du protoplasma ; certaines paraissent en hypertrophie et en hyperactivité ; d'autres en dégénérescence ; les *myélocytes éosinophiles* sont très nombreux ; les *hématies* qui infiltrent normalement la moelle osseuse sont augmentées de nombre et les *hématies nucléées* sont surabondantes, parfois géantes et à noyau multilobé. En somme la moelle présente des signes manifestes de suractivité.

Dans les zones d'*ossification enchondrale*, la prolifération sériée des cellules cartilagineuses est exubérante et irrégulière ; la bande de cartilage calcifiée est déchiquetée ; la bande de tissu ostéoïde, très mince à l'état normal, est exubérante ; le tissu osseux lui-même est aréolaire, irrégulier.

L'*ossification sous-périostée* présente des altérations analogues.

Le ramollissement du tissu osseux s'explique par une *décalcification* qui peut être assez marquée pour que l'os se laisse parfois couper de part en part au couteau. L'analyse chimique d'un os rachitique à la période d'évolution montre une diminution de la substance minérale pouvant aller jusqu'à la moitié des chiffres normaux. La proportion relative de la chaux et de la magnésie peut être modifiée au profit de cette dernière.

Les os rachitiques sont donc des os décalcifiés ; mais la décalcification n'est pas le phénomène primitif ; les troubles du processus d'ossification paraissent sous la dépendance d'altérations de la moelle osseuse, qui est le véritable tissu ossificateur ; ces altérations médul-

laires sont elles-mêmes, semble-t-il, une réaction contre l'intoxication et les modifications de la nutrition générale, résultat du genre de vie défectueux et des intoxications d'origine dyspeptique ou d'origine infectieuse qui jouent dans l'étiologie un rôle si prépondérant.

Traitement. — Le premier acte du médecin, et le plus efficace, sera naturellement de supprimer l'action néfaste des mauvaises conditions hygiéniques. Il importe de régler l'alimentation de l'enfant de façon à éviter les troubles dyspeptiques et l'intoxication d'origine intestinale qui en résulte. Il faut faire aérer et éclairer dans la mesure du possible la chambre où vit l'enfant, et le faire sortir au grand air toutes les fois que le temps le permet. L'insolation est excellente quand la saison est douce. Même en plein été, l'enfant pourra avec avantage être mis au soleil : s'il ne marche pas, on l'installera dans un berceau ou une voiture d'enfant munis d'une capote abritant la tête des rayons trop ardents du soleil ; s'il marche, on le laissera circuler au soleil pourvu qu'il ait la tête garantie par un chapeau de paille suffisamment épais ; s'il commence seulement à marcher, on n'encouragera pas la marche, ni la station debout, de façon à éviter les déformations dues au poids du corps. Pour la même raison, on ne laissera pas trop longtemps l'enfant au berceau dans la même position. On recommandera à la mère de le prendre de temps en temps sur les bras.

Afin d'assurer aux petits rachitiques des milieux indigents la bonne alimentation, l'aération, l'insolation nécessaire, la Ville de Paris consacre aux rachitiques une partie des lits de son hôpital marin de Berck-sur-Mer. Toutefois la rudesse du climat fait qu'on n'y admet l'hiver que les enfants au-dessus de quatre ans, et que, même l'été, on n'y traite que les petits rachitiques au-dessus de deux ans, en sorte que les enfants n'y sont admis qu'à un âge où les lésions sont déjà avancées. L'asile de Médan, destiné aux nourrissons, est trop exigu pour pouvoir compter dans la lutte contre le rachitisme. A l'âge du début du rachitisme, il y a du reste tout intérêt à ne pas séparer l'enfant de sa mère. C'est à l'éducation des mères qu'il faut s'attacher, et à l'assainissement des foyers familiaux. Le rôle des infirmières visiteuses, éduquées, dirigées et surveillées par les médecins spécialisés, est à ce point de vue particulièrement efficace.

Au point de vue alimentaire, il importe tout d'abord d'imposer strictement la réglementation et la régularité des repas nécessaires pour faciliter la digestion et l'assimilation. En outre, le rachitisme comporte quelques indications particulières pour le choix des aliments. Il est impossible d'édicter à ce point de vue des règles générales, car

chaque cas doit être étudié à part, et il importe en première ligne de tenir compte de la tolérance du tube digestif de l'enfant, la première indication étant de faire disparaître les troubles digestifs et les fermentations intestinales. Compte tenu de cet élément, certains aliments paraissent particulièrement efficaces pour remédier à la déminéralisation. Au début du sevrage, quand l'enfant commence à prendre des bouillies, on adjoindra rapidement à la bouillie de gruau de blé les bouillies à base de farines de légumineuses, en particulier les bouillies de farines de haricots, de lentilles, de pois, de fèves. Les farines du commerce sont souvent faites avec des graines décortiquées, dont le travail est plus facile et dont la farine se conserve mieux; or, c'est dans la cuticule que se trouvent les éléments les plus intéressants : les phosphates et les silicates de chaux et de magnésie, les albuminoïdes phosphorés, les vitamines, les ferments de la croissance. Il vaut donc mieux employer les graines fraîches. Dès que le développement de l'enfant et la tolérance de son tube digestif le permettront, on introduira donc dans son alimentation les purées légères de haricots, lentilles, pois, fèves, les bouillies d'avoine (poridge) ; on les préférera aux purées de pommes de terre qu'on donnera plus rarement qu'aux enfants normaux ; ultérieurement on y joindra les laitances et les cervelles. Il faudra au contraire se garder des panades dont l'influence néfaste a été cliniquement signalée par M. Variot ; les analyses de M. Armand Gautier permettent de comprendre cette nocivité. Le pain comporte un excès d'acide qui nécessite pour s'éliminer d'être saturé par les bases minérales de l'organisme, d'où déminéralisation. Il en est de même de la viande, qui doit être proscrite chez le jeune enfant et plus longtemps encore chez le rachitique. Le phosphore et le soufre qu'elle contient, loin de s'assimiler, se transforment en acide phosphorique et en acide sulfurique qui ne s'éliminent qu'en soustrayant à l'organisme des quantités correspondantes de bases minérales.

Au contraire, les *substances grasses* favorisent l'assimilation et entravent l'élimination des substances minérales, mais il faut faire parmi elles de grandes distinctions au point de vue de l'efficacité et de la tolérance qu'a pour leur digestion le tube digestif du jeune enfant. L'*huile de foie de morue* se montre très supérieure aux autres corps gras, sans doute parce qu'elle contient des ferments d'origine hépatique facilitant sa digestion et son assimilation. C'est ce qui explique les résultats heureux de l'administration de cette substance aux rachitiques, résultats reconnus par tous les auteurs. Mais là encore il importe de tenir grand compte de l'état du tube digestif et de sa tolérance. Ce n'est que quand on sera venu à bout des troubles dyspeptiques et quand les

symptômes de fermentation intestinale auront disparu qu'on pourra commencer à administrer l'huile de foie de morue. La tendance à la constipation ne sera pas une contre-indication, au contraire. Les enfants rachitiques au-dessus de dix-huit mois supportent en général étonnamment bien l'huile de foie de morue blonde si on a soin d'en commencer l'administration à la petite dose d'une demi-cuillerée à café par jour, immédiatement avant le repas du matin. On augmentera ultérieurement la dose quand on se sera assuré de la tolérance. Chez les enfants de un an à dix-huit mois, on ne donnera l'huile qu'avec prudence et par petites quantités. Il sera utile de s'assurer par l'analyse des selles de son assimilation. On ne peut qu'exceptionnellement donner l'huile aux enfants de moins d'un an.

Ces mesures hygiéniques et alimentaires sont la condition nécessaire et souvent suffisante d'une régression progressive du rachitisme. Il est toutefois parfois utile d'y ajouter un traitement médicamenteux.

Comme le symptôme le plus manifeste du rachitisme est le ramollissement osseux par décalcification, il est naturel que l'administration des sels de chaux ait été envisagée dans le traitement du rachitisme, et en première ligne celle du *triphosphate de chaux* qui forme la majeure partie de la substance calcaire de l'os et dont le déficit dans les os rachitiques a été prouvé par l'analyse chimique Il est facilement accepté par les enfants. C'est une poudre blanche, dépourvue de saveur, dont on mélange facilement pour l'ingestion une pincée à un peu de bouillie ou de purée, ou qu'on fait prendre en suspension dans une cuillerée à soupe de lait à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 selon l'âge. Ce sel est insoluble et se retrouve en grande partie dans les déjections. Il suffirait toutefois qu'une minime partie soit absorbée et assimilée, et il semble qu'en effet une portion variable selon les sujets est décomposée par l'acidité gastrique et absorbée sous forme de chlorhydrophosphate et de lactophosphate de chaux.

De là l'idée, pour éviter à l'estomac le travail de cette transformation, d'administrer directement le *chlorhydrophosphate de chaux*, ou le *lactophosphate de chaux*, sels solubles qui s'incorporent facilement à du sirop de sucre. Les sirops de chlorhydrophosphate de chaux et de lactophosphate de chaux sont inscrits au codex et contiennent 0 gr. 05 de sel de chaux par cuillerée à café ; on en donne 1 à 3 par jour, selon l'âge, en même temps qu'un repas.

On emploie encore le *glycérophosphate de chaux* en poudre ou en solution, à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 20 selon l'âge ; il faut l'éviter chez les enfants nerveux, excitables, sujets aux convulsions ou présentant les symptômes de la tendance spasmodique.

L'*hypophosphite de chaux* n'a qu'à un moindre degré cet inconvénient, mais il a celui d'être peu stable en préparations magistrales.

Le *formiate de calcium* est bien toléré, tonique et peut s'incorporer à une émulsion d'huile de foie de morue (formule de Marfan).

Enfin, dans l'idée d'alcaliniser l'organisme pour éviter la décalcification, la chaux et la magnésie peuvent être administrées sous forme de carbonates qui saturent l'acidité gastrique. On donnera à chaque repas, dans une cuillerée de lait ou mélangé à un peu de bouillie, un des paquets suivants en graduant la dose selon l'âge :

Carbonate de chaux précipité	0 gr. 02	à	0 gr. 10	centigrammes.
Carbonate de magnésie	0 gr. 01	à	0 gr. 05	centigrammes.
Fluorure de calcium	0 gr. 001	à	0 gr. 005	milligrammes.
Sucre en poudre	Q. S.			

pour un paquet.

Le *fluorure de calcium* se retrouve, on le sait, dans les os. Le fluor est un élément normal de l'organisme. L'adjonction du fluorure de calcium est rationnelle et nous a paru efficace, et en tout cas sans inconvénient.

Il n'en est pas de même de l'administration du *phosphore*, substance éminemment toxique et qu'il ne faut manier qu'avec une grande précaution. Elle a cependant joui d'une grande vogue grâce à l'autorité de Trousseau. On emploie l'*huile d'amandes douces phosphorée* ou l'*huile de foie de morue phosphorée* au dix-millième, qu'on prescrit en diluant, dans 99 grammes de l'huile choisie, 1 gramme de l'huile phosphorée des pharmaciens, qui est au centième.

Huile phosphorée au centième	1 gramme.
Huile d'amandes douces ou huile de foie de morue . .	99 —

Une cuillerée à café en même temps que le repas du matin.

Quand le rachitisme a entraîné une anémie accentuée, il est bon d'adjoindre à la médication phosphocalcique l'administration intermittente d'arsenic organique et de fer.

L'*arsenic* s'administre sous forme de méthylarsinate de soude dans un sirop.

Méthylarsinate de soude	0 gr. 06
Sirop de sucre.	30 gr.

Une cuillerée à café une fois par jour pendant cinq jours, puis s'arrêter au moins dix jours.

Le *fer* fait chez l'enfant sevré partie de l'alimentation ; il existe en effet dans la cuticule des lentilles, des haricots rouges et noirs, dans le jaune d'œuf. Avant le sevrage, l'alimentation est au contraire très pauvre en fer puisque le lait n'en contient que d'infimes traces ; il est donc nécessaire, en cas d'anémie, d'administrer du fer, sous forme par exemple de *sirop de protoiodure de fer*, une cuillerée à café par jour.

Enfin l'*opothérapie* trouve dans quelques cas ses indications.

L'administration de *moelle osseuse de veau* est surtout efficace quand le rachitisme s'accompagne du syndrome de l'anémie splénique pseudo-leucémique de Luzet. Il est facile de se procurer chez les bouchers de la moelle de veau fraîche ; on la pulpe par trituration et on en fait prendre à l'enfant une cuillerée à café chaque jour délayée dans un peu de lait.

La *médication thyroïdienne* n'a d'indication que si des symptômes d'hypothyroïdie s'ajoutent au rachitisme. Alors elle fait merveille.

La *médication surrénale* s'est montrée efficace. On peut employer l'*adrénaline*, soit en donnant chaque jour par la bouche une goutte de solution de chlorhydrate d'adrénaline au millième, soit par voie sous-cutanée. Mais elle n'est l'élément actif que de la portion médullaire chromaffine des capsules surrénales. Le véritable tissu surrénal est le tissu cortical, qui seul contient les lécithines et lipoïdes spécifiques. On l'administre en *extrait*, dont les doses varient selon la préparation, ou sous forme de *poudre de capsules surrénales*, à la dose de 1 ou 2 centigrammes par jour, mélangée à une cuillerée d'aliment. Cette médication réussit surtout quand le rachitisme s'accompagne d'une altération de l'état général avec débilité musculaire et perte d'appétit.

Il est toujours utile de compléter la cure par les bains salés et les frictions cutanées.

Les *bains salés* se donnent tièdes, à 37°, d'une durée de 5 à 20 minutes ; on ajoute à l'eau du bain du sel marin, gros sel gris de cuisine, de telle façon que la salure soit d'environ 20 grammes de sel par litre d'eau. Le sel dans lequel ont été expédiées les morues salées, et qu'on trouve à bon marché chez les épiciers, peut être substitué au sel ordinaire ; on joindra ainsi au bénéfice du bain salé celui du bain gélatineux ; pour éviter l'odeur répugnante de la morue, on peut obtenir le même résultat en additionnant l'eau du bain de quelques feuilles de gélatine préalablement dissoute dans de l'eau à 80°-90°. Au sortir du bain, on pratiquera pendant 4 ou 5 minutes une friction de la peau avec de l'eau-de-vie, ou de l'alcoolat de Fioravanti, et un massage des masses musculaires.

Au *bord de la mer*, on donnera des bains quotidiens d'eau de mer chaude à 37°.

Les bains d'*eaux minérales chloro-bromo-iodurées* donnent d'excellents résultats. A *Biarritz*, l'eau de *Briscous*, amenée comme on le sait à l'établissement thermal de Biarritz, permet de combiner la cure thermale et la cure marine. La situation méridionale de cette station permet d'y mener les enfants dès le début du printemps. *Salies-de-Béarn*, dont les eaux sont très comparables à l'eau de Briscous, jouit du même avantage et sera à recommander quand la cure marine sera contre-indiquée, comme pour les enfants ayant tendance à l'eczéma, ou à la blépharite ciliaire, ou atteints d'otite suppurée chronique. *Salins-Moutiers*, *Salies-du-Salat*, *Salins du Jura* joignent à l'avantage de leurs eaux chloro-bromo-iodurées celui de l'altitude qui a son indication chez les enfants débilités ou eczémateux. Mentionnons encore *La Mouillère*, près Besançon ; *Niederbronn* en Alsace ; *Hammam-Mélouane*, en Algérie.

Il vaut toujours mieux faire ces cures à la station, afin de faire profiter l'enfant du changement d'air et de milieu, des conditions climatériques, et des adjuvances physiothérapiques; mais il faut savoir que les eaux chlorobromoiodurées ne perdent pas par le transport la totalité de leurs propriétés comme beaucoup d'autres eaux thermales ; ce transport se fait sous forme d'*eaux-mères*, résidu de l'évaporation de l'eau des sources, et de l'enlèvement du chlorure de sodium qui cristallise tout d'abord. Il reste dans l'eau-mère, avec une certaine quantité de chlorures, la presque totalité des bromures, iodures et autres sels. Pour l'usage à domicile, on prépare un bain salé comme d'habitude, avec 20 grammes par litre de sel marin, et on y ajoute une bouteille ou une demi-bouteille ou un quart de bouteille d'eau-mère selon la capacité de la baignoire. Non seulement on pourra ainsi suppléer à domicile une cure à la station quand le déplacement de l'enfant est impossible, mais on prolongera heureusement cette cure après retour à la maison.

Dans la très grande majorité des cas, on obtiendra, sinon la disparition complète des modifications osseuses, du moins une atténuation telle que la statique corporelle et les mouvements ne seront aucunement gênés. Dans les cas graves, il peut persister des déviations gênantes des os des membres, particulièrement aux membres inférieurs. On ne pourra alors y remédier ultérieurement que par les procédés d'orthopédie chirurgicale.

II. — RACHITISME CONGÉNITAL

Pendant longtemps, on cataloguait rachitisme congénital tous les nouveau-nés et fœtus à terme nés avec des lésions du squelette en-

Fig. 65. — Faux rachitisme congénital par compression intra-utérine.

traînant des courbures ou du raccourcissement des membres. Nous savons aujourd'hui que, dans la presque totalité des cas, ces vices de

conformation relèvent de processus tout à fait différents de ceux du rachitisme. Depaul a montré que dans un certain nombre de ces prétendus cas de rachitisme congénital, il s'agit d'un vice de développe-

Fig. 66. — Faux rachitisme congénital par compression intra-utérine.

ment spécial des os longs ; Parrot a complété la description de cette maladie et lui a donné le nom d'achondroplasie. D'autres cas de prétendu rachitisme congénital ont trait à des fractures multiples intra-utérines, consolidées plus ou moins vicieusement et relevant elles-

mêmes d'un trouble de l'ossification périostée connu sous le nom d'osteogenesis imperfecta, ou mieux de dysplasie périostale (Porak et Durante). Le myxœdème congénital, la syphilis osseuse fœtale peuvent aussi causer des déformations osseuses qui ont été attribuées au rachitisme congénital. Les malformations plastiques par compression intra-utérine donnent aussi des incurvations osseuses qui peuvent ressembler aux déformations rachitiques, mais on remarquera qu'elles sont telles que les différentes parties fœtales s'emboîtent les unes dans les autres de façon à occuper le plus petit volume possible, résultat forcé de la compression concentrique du muscle utérin.

Toutes ces affections enlevées au rachitisme fœtal, que reste-t-il ? En répondant « rien », on sera bien près de la vérité. Pour ma part, j'ai vu beaucoup de malformations osseuses d'origine intra-utérine, je n'ai vu aucun cas de rachitisme congénital. Toutefois quelques cas ont été publiés dans lesquels des nouveau-nés présentaient les nodosités costales typiques, le cranio-tabes, la tuméfaction des épiphyses. Il s'agit toujours d'enfants dont la mère a souffert dans les derniers mois de la grossesse et souvent a accouché avant terme. Il semble donc que le rachitisme puisse exister dès la vie fœtale, mais il s'agit de faits rarissimes.

Si on se place au point de vue anatomo-pathologique et non plus au point de vue clinique, on note assez souvent des ébauches d'altérations rachitiques dans les extrémités osseuses de nouveau-nés malingres, ou nés avant terme, quand la mère a souffert gravement dans les derniers mois de la grossesse. Il n'est donc pas douteux que le processus rachitique puisse parfois débuter dès la vie fœtale, mais en général ce n'est que des mois après la naissance qu'il en résulte des conséquences cliniquement appréciables.

III. — RACHITISME TARDIF

Contrairement au rachitisme congénital, le rachitisme tardif est fréquent. L'appréciation de cette fréquence variera toutefois selon l'acception que l'on donnera au mot rachitisme tardif. Il importe de bien s'entendre tout d'abord sur cette acception.

Il faut distinguer le rachitisme tardif du rachitisme prolongé ; en général, les déformations rachitiques cessent de s'accuser vers 5 à 6 ans au plus tard, et souvent même s'atténuent et disparaissent. Exceptionnellement, chez des enfants malingres, en puissance de bacillose,

ou soumis à de mauvaises conditions de vie, le rachitisme, au lieu de s'atténuer, persiste et s'accentue même dans la seconde enfance, et même l'adolescence. C'est ce qu'on appelle le rachitisme prolongé.

Parfois, après une période de régression vers 4, 5, 6 ans, un retour de déformations osseuses survient ultérieurement. Le nom de rachitisme à récidive tardive convient à ces cas.

Dans l'un et l'autre de ces cas, le caractère et la localisation des lésions rappellent ce qui se voit dans le rachitisme commun. L'âge seul diffère et explique une intensité moins grande des tuméfactions.

Fig. 67. — Déformation thoracique tardive, type de cyphose (1).

Il en est tout autrement dans les lésions osseuses diverses qu'Ollier a réunies sous le nom de rachitisme tardif. Il s'agit de déformations osseuses survenant dans la seconde enfance ou l'adolescence, et spécialement au moment de la poussée de croissance prépubérale.

Ces déformations sont rarement multiples, le plus souvent elles sont localisées à un segment osseux. La plupart des cas de scoliose dite essentielle des adolescents, de genu valgum des adolescents, de pied plat des adolescents seraient dus à un processus semblable à celui du rachitisme de l'enfance ; les altérations osseuses rappellent sous forme atténuée celles du rachitisme. Elles se produisent au moment où, après avoir franchi le stade languissant de la seconde enfance, la croissance reprend avec une activité nouvelle, et par conséquent le travail de prolifération osseuse.

Chez les filles, c'est la colonne vertébrale qui est surtout frappée ; la scoliose des adolescents est aussi rare chez le garçon que fréquente chez la fille ; c'est que la croissance de celle-ci est beucoup plus rapide, et s'accompagne beaucoup plus souvent d'une modification générale de l'organisme dont la chlorose est une autre manifestation morbide. Enfin la statique osseuse du tronc est beaucoup moins solidement assurée chez la femme que chez l'homme, à cause des modifications du bassin qu'entraîne la viviparité.

1) Figure extraite de la *Technique clinique médicale* de E. Sergent.

Chez les garçons, au contraire, les membres, spécialement les membres inférieurs, sont plus touchés. M. Estor l'explique par ce fait que les garçons plus souvent que les fillettes sont soumis à des causes de fatigue et de surmenage physique.

Traitement. — Le rachitisme tardif exige en première ligne un traitement général dont le repos, le grand air, le massage, l'hydrothérapie, une alimentation variée, abondante, riche en graisses et en légumes secs sont les bases. Il faut y ajouter un traitement orthopédique local, dont la base est une gymnastique appropriée des segments corporels atteints. Ce n'est que dans les cas de déformation très accentuée que des appareils orthopédiques de soutien ou de redressement pourront être employés. Il faut qu'ils soient légers (toile, tissus élastiques, celluloïd), de façon à ne pas entraver l'activité musculaire. On pourra y joindre les médications qui donnent d'heureux résultats dans le rachitisme commun.

INDEX ALPHABÉTIQUE

A

Abcès de la rate, 347.
Achondroplasie, 452, 528.
Acides biliaires dans le sang, 122.
— urique du sang, 102.
— gras du sang, 114.
— oxalique du sang, 120.
Adénie éosinophilique prurigène, 240.
— de Trousseau, 236, 237.
Affections cardiaques et rate, 370.
— vasculaires et rate, 370.
Agglutination par les sérums, p. 57.
Alcalinité du sang, 88.
Alimentation de l'enfance : son rôle dans le rachitisme, 504.
Anémies, 151.
— aqueuse, 151.
— globulaire, 151.
— hématique, 151.
— hémorragique, 156.
— par hémolyses, 65.
— liquoreuses, 151.
— partielles, 151.
— pernicieuses, 168.
— pseudo-leucémique infantile, 231.
— pseudo-leucémique de Luzet, 514.
— rachitique, 513.
— saturnine, 177.
— séreuse, 151.
— splénique myéloïde, 232.
— totale, 151.
Ankylostomiase et anémie, 179.
Antihémolysines, 53.
Aran (Cancer vert d'), 242.
Arthropathies hémophiliques, 274.
Auto-hémolysines, 54, 63.
Azote non protéique du sang, 91.
— résiduel, 99.
— total du sang, 9..

B

Banti (Mal de), 378.
Benzène et leucémie, 247.
Benzol et leucémie, 247.
Bertrand (méthode de), 108.
Biliaires (acides) dans le sang, 122.
— (pigments) dans le sang, 123, 125.
Biligénïe hémolytique locale, 61.
Bothriocéphalose et anémie, 179.
Brachycéphalie rachitique, 510.

C

Cancer de la rate, 336.
— vert d'Aran, 242.
Camptocormies, 407.
Carboxyhémoglobine, 75.
Carcinome de la rate, 338.
Cellules d'irritation, 28.
— plasmatiques, 28.
— de Türck, 28.
Chapelet rachitique, 51.
Chétivisme, 499.
Cholestérine du sang, 114.
Chloro-brightisme, I, 142.
— -tuberculose, II, 142.
Chlorome, 242.

Chloromes lymphoïdes, 242.
— myéloïdes, 242.
Chlorose, 137.
— d'Égypte, 180.
— des nourrissons, 142.
— tardive, 137.
Chlorures du sang, 87.
Cirrhoses hépatiques et splénomégalies, 376.
Coagulation plasmatique, 35.
— du sang, 34.
— — Anomalies, 39.
— — Étude clinique, 38.
Colloïdoclasie, 17.
Compression intra-utérine, 527.
Compte-globules, 5.
Constante d'Ambard, 98.
Cordons de Billroth, 332.
Corpuscules de Malpighi, 331.
Coup-de-hache rachitique, 511.
Crâne natiforme, 510.
— rachitique, 508.
Craniotabes rachitique, 508.
Crise hémoclasique, 18.
Cryoscopie du sang, 81.
Cyanose et polyglobulie, 130.
Cyphose hérédo-traumatique, 414.
— rachitique, 510.

D

Dégénérescence amyloïde de la rate, 349.
Déplacements de la rate, 351.
Densité du sang, 75.
Dentition des rachitiques, 510.
Dorsalisation des vertèbres cervicales, 479.
Dosage de l'hémoglobine, 42.
Dyschondroplasie, 463.
Dyspepsie de l'enfance et rachitisme, 507.
Dysplasis périostale, 449.
— — de Porak et G. Durante, 529.
Dysostose cléidocranienne héréditaire, 443.
— cranio-faciale héréditaire, 469.
Dysostoses congénitales, 442.
Dystrophie hyperplastique familiale, 451.
— périostales, 442.
— osseuses de croissance, 488.

E

Éléments minéraux du sang, 87.
Éosinophilie, 22, 204.
Épiphyses (Décollement rachitique des), 513.
Épithéliome de la rate, 338.
Érythrémie, 131.
États hémophiliques, 278.
Examen cryoscopique du sang, 81.
— spectroscopique du sang, 74.
Exostoses multiples non ostéogéniques, 462.
— ostéogéniques, 459.

F

Fibromes de la rate, 336.
Fibrin-ferment ou thrombine, 36.
Fibrine du sang, 90.
Fièvre bilieuse hémoglobinurique, 253.
Fragilité constitutionnelle des os avec sclérotiques bleues, 513, 519.
Fractures chez les rachitiques, 513.
— spontanées, 438.
Follin et Wu (Méthode de), 109.
Fontanelle chez les rachitiques, 509.
Fontès et Thivolle (Méthode de), 110.
Formes intermédiaires, 22.
Formule leucocytaire, 21.
— — de l'adulte, 23.
— — de l'enfant, 23.
Fosse (Méthode de), 96.
Fouchet (Méthode de), 124.

G

Garrod (Procédé de), 102.
Gaucher (Mal. de), 338.
Gaz du sang, 83.
Gigantisme, 49.
Gilbert, Herscher et Posternak (Méthode de), 123.
Globules blancs, 20
Globules rouges, 12.

Globules rouges basophiles, 15.
— — crénelés, 14.
— — géants, 14.
— — à granulations basophiles, 16.
— — à granulations vitales, 17.
— — polychromatophiles, 15.
— — nains, 14.
— — nucléés, 18.
Globuline du sang, 90.
Glucose du sang, 105.
Goutte vertébrale, 41.
Graisses du sang, 114.
Granulations basophiles des globules rouges, 17.
— iodophiles, 27.
— des globules blancs, 24.
— graisseuses sudanophiles, 28.
— vitales des globules rouges, 17.
Grimbert et Laudat (Technique de), 115.
Grimbert (Méthode de), 91, 106.
Gringant (Méthodes de), 102, 117, 125.
Grigant et Guérin (Procédé de), 92.
— — Thiéry (Procédé de), 92.
Groupes sanguins, 58.

H

Hématies, 12.
— granulo-réticulo-filamenteuses, 18.
Hématimètres, 5.
— d'Agasse-Lafont, 10.
— d'Hayem, 9.
— de Mallassez, 6.
Hématine, 75.
Hémicraniase, 472.
Hémoclasie digestive, 18.
Hémoconies, 5.
Hémoglobine, 40, 75.
- musculaire, 44.
— oxycarbonée, 41, 75.
Hémoglobinurie, 250.
— expérimentale, 251.
Hémoglobinurie infectieuse, 253.
— musculaires, 265.
— pathogénie, 261.
— paroxystique à figure, 256.
— toxiques, 252.
— urinaire, 267.
Hémolyse, 51.
— en pathologie, 60.
— physiologique, 59.
Hémophilie, 271.
— Caractères du sang, 275.
— Pathogénie, 281.
Hérédité du rachitisme, 507.
Hétéromorphismes régionaux du rachis, 478.
Hodgkin (Mal. de), 236, 240.
Huile phosphorée, 524.
Hydrémie, 76.
Hypémie, 151.
Hypertension portale et splénomégalie, 375.

I

Ictères hémolysiniques, 67.
— et splénomégalies, 375.
Injections salines intraveineuses, 162.
Iso-agglutinines, 58.
—-hémolysines, 54, 62.
Ivar Bang (Méthode de), 113.

K

Kala-azar et splénomégalie, 364.
Kystes de la rate, 340.
— hydatique de la rate, 341.

L

Laudat (Méthode de), 87.
Leucanémie, 230.
Leucémies, 206.
— (traitement), 243.
— aiguë, 221.
— aleucémiques, 226.
— infantile, 235.
— latente, 229.
— lymphatique, 216.
— lymphoïde, 216.
— — fruste, 236.

Leucémie myéloïde, 207.
— — frustes, 230.
Lécithine du sang, 114.
Leucocytes, 20.
Leucopénie, 200.
Leucocytoses, 201.
— digestive, 201.
Lipoïdes du sang, 114.
Lipomes de la rate, 337.
Liquide A, 7.
— d'Hayem, 7.
— de Marcano, 7.
Lombarisation de la XIIe vertèbre dorsale, 484.
Lombarthrie, 405.
Lymphadénie subleucémique, 236.
Lymphocyte, 24.
Lymphocytémie aleucémique, 236.
Lymphocytomatose aleucémique, 236.
— subleucémique, 236.
Lympho-granulomatose, 240.

M

Maladie de Banti, 378.
— Gaucher, 338.
— Hodgkin, 236, 240.
— Trousseau, 236, 237.
— Kümmel-Verneuil, 415.
— Vaquez, 131.
— von Jaksch et Luzet, 231.
— Werlhoff, 293.
Malformations plastiques pour compression intra-utérine, 527.
Matières albuminoïdes du sang, 89.
Mégaloblaste, 19.
Mélangeur Potain, 7.
Méthémoglobine, 75.
Méthode réfractométrique, 76.
— de Saint-Rat et Ronfant, 108.
Microbes dans le sang, 4.
Microblaste, 19.
Mononucléaire, 21, 24.
Mononucléose, 203.
— toxique, 221.
Mycosis fongoïde, 241.
Myéloblastes, 26.
Myélocytes, 26.
Myélomatose aleucémique, 230.
Myélomatose subleucémique, 230
Myxomes de la rate, 337.

N

Nanisme, 498.
Natiforme (Crâne), 510.
Nucléoalbumine du sang, 90.
Numération des globules, 5.
Normoblaste, 18.

O

Occipitalisation de l'atlas, 478.
Oligémie, 151.
Opothérapie médullaire, 197.
Os rachitiques, 508.
Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, 419.
Ostéogenesis imperfecta, 529.
Ostéite des nacriers, 418.
Ostéomalacie, 424.
Ostéomyélites, 384.
Ostéopathies toxiques, 416.
Ostéoporose alimentaire, 423.
Ostéoporose sénile, 422.
Ostéopsathyrose, 464.
Oxalique (Acide) du sang, 120.
Oxycéphalie, 465.
Oxyde de carbone dans le sang, 75, 85.
Oxyhémoglobine, 40, 74.

P

Paludisme et splénomégalie, 363.
Paraleucémies, 226.
Parasites du sang, 5.
Peptone dans les hémorragies et le purpura, 286, 305.
Pétéchies, 289.
Phénomène de Donath et Lauds einer, 260, 64.
Phosphorisme osseux, 417.
Pigments biliaires dans le sang, 123, 125.
Plaies de la rate, 353.
Plaquettes sanguines, 29.
— Procédés de numération, 30.
— Rôle physiologique, 32.

Plaquettes Variations numériques, 31.
Phasmacelles, 28.
Poïkilocytes, 14.
Polyglobulie, 129.
— des altitudes, 129.
— essentielle, 130.
— pathologique, 130.
— physiologique, 129.
Polynucléaire, 21.
— basophile, 25.
— éosinophile, 25.
— neutrophile, 25.
Polynucléose, 202.
Patein (Procédé de), 125.
Poussières sanguines, 5.
Prélèvement du sang, 72.
Pseudo-leucémies, 226, 228.
Pulpe splénique, 330.
Purpura, 289.
— cachectique, 296.
— chroniques, 306.
— ecchymotique, 293.
— fulminans, 294.
— infectieux, 292.
— Pathogénie, 298.
— rhumatoïde, 290.
— secondaires, 295.
— toxiques, 296.

R

Rachitisme, 503.
— congénital, 527.
— prolongé, 530.
— tardif, 529.
Rapport azotémique, 94.
Rate (abcès), 347.
— (Anatomie de la), 323.
— (Auscultation de la), 328.
— (Cancer de la), 336.
— (Dégénérescence amyloïde), 349.
— (Exploration de la), 324.
— (Inspection de la), 325.
— (Maladies de la), 321.
— (Palpation de la), 326.
— (Percussion de la), 326.
— (Ponction de la), 327.
— (Physiologie de la), 332.
— (Dans le rachitisme), 514.
Rate (Structure de la), 329.
Recherche du sang dans les produits d'excrétion, 314.
Résidu sec du sang, 86.
Résistance globulaire au sérum, 49.
— — à la saponine, 49.
— — 45.
— — (Variations de la , 47.
Rétraction du caillot, 35.
Rhumatisme vertébral ostéophytique, 409.
Rigidité de la colonne vertébrale de Betcherew, 414,
Rupture de la rate, 353.

S

Sacralisation de la Ve vertèbre lombaire, 485.
Sarcomes de la rate, 337.
Saturnisme (Sang dans le), 17, 20.
Scaphocéphalie, 469.
Sclérotiques bleues, 513.
Scorbut infantile, 519.
Sérine du sang, 90.
Sérums hémolysants, 52.
— sérique, 286.
Spléno-hépatiques (Affections), 371.
Splénomégalies, 321.
— et affections sanguines, 367.
— avec anémie et myélémie, 230.
— avec anémie et lymphocytémie, 232.
— dans les cirrhoses, 376.
— dans l'hypertension portale, 375.
— et ictères, 375.
— infectieuses, 356.
— microbiennes, 357.
— parasitaires, 362.
— submyélémiques, 230.
— tropicale, 364.
Splénoptose, 351.
Spondylites chroniques, 405.
— (infectieuses aiguës), 399.

Spondylose fibreuse, 411.
— rhizomélique, 412.
— rhumatismale, 411.
Subleucémies, 226.
Synarthrophyse, 411.
Syndrome neuro-musculaire de la première enfance, 515.
— paraleucémiques, 226.
— de réduction numérique cervicale de Klippel et Feil, 475.
— des côtes cervicales, 480.
Synostoses craniennes, 465.
Syphilis héréditaire et rachitisme, 506.
— de la rate, 334.

T

Taches de sang, 309 ; Examen biologique, 311 ; Examen spectroscopique, 310 ; Examen microscopique, 310 ; Méthode anaphylactique, 313.
Temps de saignement, 40.
Thorax de poulet, 511.
Thorium et leucémie, 247.
Transfusion sanguine, 164.
Trigonocéphalie, 468.
Trousseau (Mal. de), 236, 237.
Tuberculose de la rate, 334.
Tumeurs de la rate, 336.

U

Urée sanguine, 94.
Urique (Acide) du sang, 102.
Urobiline dans le sang, 125.

V

Valeur globulaire, 44, 80.
Vaquez (Maladie de), 131.
Végétations adénoïdes et rachitisme, 514.
Viscosité du sang, 78.
Viscosimètre de Walter Hess, 78.

X

Xanthydrol (Méthode de), 96.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction (Professeur Bezançon et Le Sourd) 1

PREMIÈRE PARTIE

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques (Pagniez et Agasse-Lafont).

Analyse physique et chimique du sang (Hazard).

I. — Notions histologiques, physiologiques, physiques et chimiques. . 3

CHAPITRE PREMIER

Étude morphologique du sang 4
Divisions, notions préliminaires (Agasse-Lafont). 4
Numération des éléments figurés du sang (Agasse-Lafont et Hazard) 5
Globules rouges ou hématies (Agasse-Lafont). 12
Globules blancs ou leucocytes (Agasse-Lafont) 20
Plaquettes sanguines (Pagniez) 29

CHAPITRE II

Étude physiologique du sang. 34
Coagulation du sang (Pagniez) 34
Hémoglobine (Pagniez). 40
Résistance globulaire (Pagniez). 45
Hémolyse (Pagniez) 51

CHAPITRE III

Pages.

Analyse physique et chimique du sang (Hazard) 71
Examen spectroscopique du sang 74
Densité du sang 75
Hydrémies 76
Mesure de la viscosité du sang 78
Mesure de la coagulabilité du sang. 80
Numération des globules 80
Valeur globulaire. 80
Résistance globulaire 81
Examen cryoscopique 81
Gaz du sang 83
Oxyde de carbone 85
Résidu sec 86
Dosage des éléments minéraux 87
Dosage des chlorures 87
Alcalinité du sang 88
Dosage des matières albuminoïdes 89
Dosage de la fibrine. 90
Dosage de l'hémoglobine 91
Azote total 91
Dosage de l'azote non protéique. 91
Rapport azotémique. 94
Dosage de l'urée 94
Constante d'Ambard. 98
Azote résiduel 99
Dosage de l'acide urique 102
Dosage du glucose 105
Graisses, Lipoïdes, Cholestérine. 114
Dosage de l'acide oxalique 120
Acides biliaires 122
Pigments biliaires 123
Recherche de l'urobiline 125

II. — Maladies du sang et syndromes hématologiques. 127

CHAPITRE PREMIER

Polyglobulies (Agasse-Lafont) 129

CHAPITRE II

Chlorose (Agasse-Lafont). 137

CHAPITRE III

Anémies (Agasse-Lafont) 151
Syndrome anémique au cours des affections aiguës ou chroniques. 153

Pages.
Anémies aiguës graves par hémorragie 156
Injections salines intra-veineuses et transfusion sanguine . . 162
Anémies pernicieuses 168
Historique. Définition. Division 168
Étude clinique 169
Conditions étiologiques 174
Le sang et les organes hématopoïétiques 181
Anatomie pathologique des autres organes 189
Diagnostic 191
Traitement 194

CHAPITRE IV

Variations pathologiques du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire 199
Variations pathologique du nombre total 199
Leucopénies 200
Leucocytoses. 201
Variations pathologiques de la formule leucocytaire. 202
Polynucléose. 202
Mononucléose 203
Éosinophilie 204

CHAPITRE V

Leucémies et syndromes paraleucémiques (Agasse-Lafont). 206
Notions préliminaires 206
Leucémie myéloïde 207
Leucémie lymphatique 216
Leucémie aiguë 221
Syndromes paraleucémiques (états subleucémiques, aleucémiques, pseudo-leucémiques). 226
Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie myéloïde. 229
Anémie pseudo-leucémique infantile (maladie de Von Jaksch et Luzet). 231
Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie lymphoïde. 235
Adénie de Trousseau 237
Lymphogranulomatose ou maladie de Hodgkin 240
Syndromes paraleucémiques voisins de la leucémie aiguë . . 242
Traitements des leucémies et des syndromes paraleucémiques . . 243

CHAPITRE VI

Des hémoglobinuries (Pagniez) 250
— expérimentale 251
— toxiques 252

Pages.
Des hémoglobinuries infectieuses. 253
— fièvre bilieuse hémoglobinurique. 283
— hémoglobinurie paroxystique *à frigore*. 256
— formes de transition 265
— hémoglobinurie musculaire. 265
— hémoglobinurie urinaire. 267

CHAPITRE VII

Hémophilie (Pagniez) 271

CHAPITRE VIII

Des Purpuras (Pagniez). 289
— primitifs 290
— secondaires 295
— chroniques 306

CHAPITRE IX

Les taches du sang. Recherche du sang et de ses dérivés dans les tumeurs et produits d'excrétion (Pagniez). 309

DEUXIÈME PARTIE

Maladies de la Rate (Agasse-Lafont).

I. — Notions préliminaires 321
Multiplicité et classification des affections spléniques 323
Anatomie et exploration de la rate. 323
Structure et physiologie 328
II. — Syphilis tertiaire de la rate. 334
Tumeurs de la rate 336
A. solides. 336
B. liquides ou kystes. 339
C. kyste hydatique 341
Abcès de la rate 347
Dégénérescence amyloïde de la rate 349
III. — Déplacements et traumatismes de la rate. 351
Splénoptose. 351
Ruptures et plaies 353
IV. — Splénomégalies infectieuses 356
— microbiennes. 357
— parasitaires 362
V. — Splénomégalies dans les maladies du sang et des organes hématopoïétiques 366

Pages.
VI. — La rate dans les affections cardiaques, vasculaires et hépatiques. 370
Lésions de la rate dans les maladies du cœur et des vaisseaux . . 370
Affections spléno-hépatiques. 371

TROISIÈME PARTIE

Maladies des Os (Paul Sainton).
Rachitisme (E. Apert).

Maladies des os (Sainton) 383
Introduction 383
Ostéopathies infectieuses 384
Ostéomyélites 384
Spondylites et spondyloses. 398
— infectieuses aiguës. 399
— chroniques, les lombarthries, diagnostic avec les camptocormies. 405
Spondyloses 408
Diathésiques ou rhumatismales 409
Rhumatisme vertébral ostéophytique 409
Spondylose rhumatismale 410
Synartrophyse ou spondylose olomélique 411
Spondyloses fibreuse 411
Goutte vertébrale 411
Spondyloses infectieuses. 412
Spondylose rhizomélique 412
Traitement 415
Ostéopathies toxiques 416
Phosphorisme osseux. 417
Ostéite des nacriers 418
Ostéopathies toxi-infectieuses 419
Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique 419
Dystrophies osseuses 422
Dystrophies osseuses d'évolution. 422
Ostéoporose sénile 422
Dystrophies acquises de l'adulte 423
Ostéoporose alimentaire et maladie alimentaire des os . . 423
Ostéomalacie. 424
Dystrophies osseuses d'origine nerveuse 438
Dysostoses congénitales 442
Dystrophies périostales. 443
Dysostose cleido-cranienne héréditaire 443
Dysplasie périostale 449
Dystrophie hyperplastique familiale. 451
Dysostoses endochondrales 452
Achondroplasie 452
Exostoses ostéogéniques. 459

Pages.
Dyschondroplasie 463
Dysostoses d'origine indéterminée 464
Ostéopsathyrose. 464
Synostoses craniennes et leurs syndromes pathologiques . . 465
Oxycéphalie 465
Trigonocéphalie 468
Scaphocéphalie 469
Dysostose cranio-faciale héréditaire 469
Anomalies de développement du rachis et leurs syndromes cliniques 474
Syndrome de réduction numérique cervicale, hétéromorphismes régionaux, cotes supplémentaires 474
Syndrome de réduction numérique cervicale de Klippel et Feil 475
Hétéromorphismes régionaux du rachis, leurs syndromes cliniques. 478
1) Occipitalisation de l'atlas 478
2) Dorsalisation des vertèbres cervicales. Le syndrome des cotes cervicales. 479
3) Lombarisation de la XIIe vertèbre dorsale. . . . 484
4) Sacralisation de la Ve vertèbre lombaire 484
Dystrophies osseuses de croissance 488
Rôle des glandes endocrines dans le développement du squelette et de la taille 489
Gigantisme et nanisme 490
Gigantisme 491
Nanisme 494
Rachitisme (Apert) 503
Vulgaire. 503
Congénital.. 527
Tardif 529
Index alphabétique. 533

5025. — Tours, Imp. E. Arrault et Cie.

126415

A. MALOINE et FILS, Éditeurs

27, Rue de l'École-de-Médecine, 27 -:- PARIS

SÉGARD. -- Consultaire. 2me édition, in-8, 1921.. .. **25** francs

LEGUEU & PAPIN. -- Précis d'Urologie. In-8, 1921, 479 figures .. .. **50** francs

SERGENT. -- Études Cliniques sur la Tuberculose. In-8, 2e édition, 1921.. .. .. **20** francs

SERGENT. -- Études Cliniques sur l'Insuffisance Surrénale. 1920, 2e édition.. .. .. **16** francs

SERGENT. -- Technique Clinique médicale et Séméiologie élémentaires. In-8, 1922, 5e édition, 396 figures, 11 planches en couleurs .. .. **40** francs

ESCAT. -- Technique Oto-Rhino-Laryngologique. In-8, 1921, 3e édition, 488 figures .. .. **30** francs

DE PARREL. -- Précis de Thérapeutique Médicale Oto-Rhino-Laryngologique. In-8, 1921 .. .. .. **28** francs

GOUGEROT. -- Le Traitement de la Syphilis en Clientèle. In-8, 1921, 93 figures 22 en couleurs.. .. **26** francs

GOUGEROT. -- La Dermatologie en Clientèle. In-8, 1922, 3e éd. 40 figures en couleurs, 170 en noir.. **35** francs

MARION. -- Technique Chirurgicale. In-4°, 1921, 1.355 figures, 53 planches en couleurs, 5e édition, 2 volumes brochés .. .. **90** francs
Relié en 1 volume .. **105** fr. En 2 volumes .. **120** francs
Cartonné en 1 volume .. **100** fr. En 2 volumes .. **110** francs

HYVERT. -- Pathologie interne. In-8, 1921, 5e édit. **15** francs

157093

THE LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
San Francisco Medical Center

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW

Books not returned on time are subject to fines according to the Library Lending Code.

Books not in demand may be renewed if application is made before expiration of loan period.

25m-10,'67(H5525s4)4128